

PATOLOGÍA MAMARIA

Francisco Arcia Romero
Sarah Urdaneta Leandro
Ramón Pérez Brett
Ricardo Ravelo Pagés

Tomo II



Universidad Central de Venezuela
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico

Medicina

Copyright, 2020

© Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico,
Universidad Central de Venezuela (CDCH-UCV)

Autores:

Francisco Arcia Romero

Sarah Urdaneta Leandro

Ramón Pérez Brett

Ricardo Ravelo Pagés

Título:

Patología Mamaría

ISBN:

Depósito Legal:

Coordinador Editorial:

Glisell Bonilla

Coordinador de Producción:

Levi Galindo

Corrección de textos:

Héctor González

Diagramación:

Oralia Hernández

1^{ra} Edición (Digital)

Todas las obras publicadas por el CDCH-UCV son sometidas a arbitraje.

Francisco Arcia Romero, Sara Urdaneta Leandro, Ramón Pérez Brett, Ricardo Ravelo
Pages

Patología mamaria

Francisco Arcia Romero ... [et al.]. -- 1^a. Ed. --Caracas: Universidad Central de Venezuela,
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico, 2020. --

ISBN:

D.L:

1. glándula mamaria, cáncer de mama, mama, patología, patología mamaria. 2. Oncología,
ginecología, mastología, cirugía general, radioterapia, quimioterapia, imagenología – 3.
Morfología, fisiología, diagnóstico clínico, anatomía patológica, biopsias, citología – 4.
Lesiones palpables exploración e historia clínica. 5. Tratamiento multidisciplinario,
mastectomía – Venezuela. I. Arcia Romero, Francisco. Tomos I y II

COLECCIÓN ESTUDIOS

PATOLOGÍA MAMARIA

**Francisco Arcia Romero • Sarah Urdaneta Leando
Ramón Pérez Bret • Ricardo Ravelo Pagés**

PATOLOGÍA MAMARIA

TOMO II

• PATOLOGÍA MALIGNA



Universidad Central de Venezuela
Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico
Caracas, 2020

PATOLOGÍA MAMARIA

INDICE

PRESENTACIÓN	X
PRÓLOGO.....	XIV

TOMO I

ASPECTOS GENERALES

CAPÍTULO I DE HALSTED A NUESTROS DÍAS. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CÁNCER DE MAMA Gonzalo Rafael Barrios Lugo	3
CAPÍTULO II ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA DE LA GLÁNDULA MAMARIA Ildemaro Torres N.	14
CAPÍTULO III FISIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA MAMA Ricardo Ravelo Pagés	39
CAPÍTULO IV EXPLORACIÓN CLÍNICA DE LA GLANDULA MAMARIA Francisco Arcia Romero	60
CAPÍTULO V MANEJO DEL NÓDULO MAMARIO Ramón Pérez Brett.....	81
CAPÍTULO VI MAMOGRAFÍA Sarah Urdaneta Leandro	88
CAPÍTULO VII ULTRASONIDO MAMARIO Sarah Urdaneta Leandro	135
CAPÍTULO VIII RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR DE MAMAS (RMN DE MAMAS) Analisa Careddu.....	159

ÍNDICE

CAPÍTULO IX GAMMAGRAFÍA MAMARIA Aisa Manzo	183
CAPÍTULO X MAMO PET Aisa Manzo	206
CAPÍTULO XI MANEJO DE LESIONES NO PALPABLES DE LA MAMA Acosta F. V., Pérez F., Acosta M., Marín M., Longombardi T., Ramírez C., Acosta M. M., González R. C., Contreras S. A. y Ravelo C. R.	230
CAPÍTULO XII PATOLOGIA NO MALIGNA DE LA MAMA Nelson Hamana H.	258
PATOLOGIA BENIGNA	
CAPÍTULO XIII CONDICION FIBROQUISTICA DE LA MAMA Leopoldo Moreno Brant y Gonzalo Barrios Lugo	296
CAPÍTULO XIV FIBROADENOMA DE LA MAMA Jesús García Colina.....	320
CAPÍTULO XV TUMORES FILODES O PHYLLODES Josepmilly Peña Colmenares y Ricardo Ravelo Pagés	332
CAPÍTULO XVI PATOLOGÍA BENIGNA DE LOS DUCTOS MAMARIOS Francisco Arcia Romero, Sarah Urdaneta Leandro y Nelson Hamana Hobaica.....	346
CAPÍTULO XVII PROCESOS INFLAMATORIOS BENIGNOS DE LA MAMA Biagio Maccarone	363
CAPÍTULO XVIII GINECOMASTIA Luis G. Torres Strauss, Humberto López Fernández y Alfredo Torres González	384

CAPÍTULO XIX ANOMALIAS CONGÉNITAS Y ADQUIRIDAS DE LA GLANDULA MAMARIA Miguel José Saade Aure y Ramón Antonio Saade Cárdenas.....	398
---	-----

CAPÍTULO XX FACTORES DE RIESGO EN CÁNCER DE MAMA Ramón Pérez Brett.....	417
---	-----

TOMO II

PATOLOGIA MALIGNA

CAPÍTULO XXI LA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA LA IMPORTANCIA DE LO EMOCIONAL Isaac B. Singer.....	435
--	-----

CAPÍTULO XXII LA PATOLOGÍA DE LOS CARCINOMAS INFILTRANTES DE LA MAMA Gino I. Bianchi.....	455
---	-----

CAPÍTULO XXIII EPIDEMIOLOGIA DEL CÁNCER DE LA GLANDULA MAMARIA EN VENEZUELA Luis G. Capote Negrín.....	484
---	-----

CAPÍTULO XXIV HISTORIA NATURAL Y CLASIFICACIÓN DEL CÁNCER DE LA MAMA Alberto Contreras Silva.....	506
---	-----

CAPÍTULO XXV CLASIFICACIÓN MOLECULAR CÁNCER DE MAMA María Teresa Coutinho De Sousa.....	518
---	-----

CAPÍTULO XXVI GENÉTICA EN CÁNCER DE MAMA Aída Falcón de Vargas.....	538
---	-----

CAPÍTULO XXVII PESQUISA PARA CÁNCER DE MAMA Ramón Pérez Brett.....	569
--	-----

ÍNDICE

CAPÍTULO XXVIII CARCINOMA IN SITU Francisco Arcia Romero y Gino Bianchi	579
CAPÍTULO XXIX CARCINOMA DE LA MAMA ESTADIOS I Y II Luis Betancourt, Dr. Efrén Bolívar, Ali Godoy y Víctor Zenzola	604
CAPÍTULO XXX INDICACIONES Y RESULTADOS DE LA BIOPSIA DEL INFONÓDULO CENTINELA Gerardo Hernández Muñoz, Ricardo Paredes Hany, Juan Hernández Rasquin y Claudia González Canelón	636
CAPÍTULO XXXI CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO Francisco Arcia Romero, Thais Morella Rebolledo y Nelson Guédez Guzmán	663
CAPÍTULO XXXII TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA Gabriel Romero Marciales	692
CAPÍTULO XXXIII RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA Thais Morella Rebolledo	737
CAPÍTULO XXXIV HORMONOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA Urmila Dos Ramos Rocha y María Teresa Coutinho	776
CAPÍTULO XXXV QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA Patricia Núñez de Villavicencio y Eva Nohelia García Terán	793
CAPÍTULO XXXVI CARCINOMA INFLAMATORIO DE LA MAMA Juan C. Rodríguez Agostini	807
CAPÍTULO XXXVII SEGUIMIENTO EN CÁNCER DE MAMA Álvaro Gómez, Josepmill Peña, Sheyla Medina y Maribel Da Cunha	846

CAPÍTULO XXXVIII ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA Ricardo Ravelo Pagés y Jopsemily Peña Colmenares	855
CAPÍTULO XXXIX SARCOMAS DE LA MAMA Nino Ferri N., Josefina Lamas, Lesbia Castillo S. y Felice Ferri	868
CAPÍTULO XL CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO Francisco Arcia Romero y Ricardo Ravelo Pagés	880
CAPÍTULO XLI RECONSTRUCCIÓN MAMARIA Ana M. Hollebecq.....	897
CAPÍTULO XLII CÁNCER DE MAMA EN EL HOMBRE Juan Carlos Pozo Parilli y Sara Ott.....	913
CAPÍTULO XLIII TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO Emilio Álvarez Serrano.....	932

TOMO II

• PATOLOGÍA MALIGNA

PATOLOGÍA MALIGNA

CAPÍTULO XXI
LA PACIENTE CON CÁNCER DE MAMA
LA IMPORTANCIA DE LO EMOCIONAL

ISAAC BERGER

“Death I understand very well, it is suffering I cannot understand”

Isaac B. Singer

Es universalmente aceptado que la enfermedad física condiciona un enorme conjunto de cambios desde el punto de vista psíquico, cuyo denominador común es el sufrimiento. Tal afirmación se corresponde con la definición de la Organización Mundial de la Salud sobre el ser humano como un ente bio-psico-social, vale decir que todo cuanto ocurre en uno de los componentes de esta tríada, necesariamente afectará a los otros. Por este motivo, cualquier análisis sobre la complejidad de una enfermedad como el cáncer —en este caso, el de mama— pecaría de parcial si carece del abordaje psicológico-psiquiátrico.

En el presente capítulo no será posible abarcar la totalidad del problema, que ocuparía un espacio mucho mayor del previsto en este libro, de modo que abordaremos los aspectos que considero de mayor interés para la práctica cotidiana del estudiante de postgrado.

El diagnóstico: una nueva realidad para la paciente

El momento de recibir el diagnóstico de cáncer es tal vez el más duro en el largo camino hacia el control o la curación de la enfermedad, solo comparable a la comunicación de una recaída, cuyos efectos pueden ser devastadores. Para la mayoría de las personas, el diagnóstico es una sentencia de muerte, y aunque se insista por todos los medios en que ello no es cierto, usualmente puede más la mitología reinante que las argumentaciones que puedan ofrecerse, por mucho que estas se apoyen en realidades comprobables. Lo cierto es que el diagnóstico de cáncer nos remite de inmediato a nuestra condición de seres mortales, pues hasta ese momento, la muerte era algo que le ocurría a “los otros”. La paciente lo percibe como una amenaza a su seguridad y a todos aquellos aspectos de su existencia que

consideraba relativamente estables y permanentes. El diagnóstico de cáncer es entonces fuente de dudas e incertidumbres no solo para la vida, sino para muchos otros aspectos vinculados a ella, que se ven súbita y gravemente amenazados.

Tales amenazas incluyen:

- A nuestra condición de personas independientes y autosuficientes.
- A la desfiguración, producto de intervenciones mutilantes.
- A la imagen que hemos internalizado de nosotros como personas saludables, aun teniendo algún otro tipo de enfermedad crónica.
- A nuestra vida y proyectos profesionales A la seguridad económica.
- A nuestros sueños, esperanzas y aspiraciones vitales. Al disfrute de la vida sin sufrimiento.

El caso es que, si bien es cierto que cada persona experimenta de manera diferente la reacción ante el diagnóstico, usualmente este es vivido con una mezcla de emociones que incluyen miedo, desesperanza, ansiedad o pánico, tristeza, rabia, inseguridad, aturdimiento, perplejidad, desesperación, sensación de soledad y desamparo absolutos. Los pacientes pueden estar extremadamente reactivos o, por el contrario, adoptar conductas de confusión y alejamiento afectivo.

Tales respuestas son variables y generalmente transitorias, y las personas se adaptan a esta ingrata situación en un período que oscila entre una y dos semanas. Cuando esto no ocurre, debe realizarse una evaluación cuidadosa para descartar patologías psiquiátricas que puedan interferir con el proceso de ajuste a la nueva situación.

Aun siendo muy dolorosas, tales reacciones pueden considerarse “normales”, dada la intensidad del choque psíquico. De hecho, resulta más alarmante cuando la persona afectada no expresa reacción alguna, pues podría ser indicador de patologías previas de índole psiquiátrica.

La importancia de lo emocional en una enfermedad como el cáncer se pone en evidencia cuando se examina el porcentaje de pacientes que presentan una subsecuente comorbilidad psiquiátrica. Algunos estudios realizados a este respecto (1) arrojan cifras cercanas a un tercio de los pacientes con trastornos depresivos y/o ansiosos. Otros trabajos, donde se relaciona la depresión con la calidad de vida (QOL) reportan hasta un 21,5 % de casos con depresión. Adicionalmente, otros estudios informan de una pobre calidad de

vida en las pacientes portadoras de cáncer de mama (2) (3) (4) que fueron diagnosticadas con depresión de moderada a severa.

Las alteraciones psiquiátricas más frecuentemente relacionadas con el cáncer de mama son el trastorno de estrés postraumático (PTSD), (5) los trastornos de ansiedad (6) y la depresión mayor o la depresión moderada. Tales trastornos pueden presentarse en cualquier etapa del proceso de la enfermedad, generalmente combinados; los estudios realizados en torno a la predominancia de los mismos presentan diferencias entre ellos, aunque prácticamente todos concuerdan en señalar a la depresión como prevalente en los años posteriores al diagnóstico y los tratamientos (7). Coinciden también en la enorme perturbación que producen, y lo potencialmente incapacitantes que pueden ser. Aún más relevante es el hecho comprobado de que si las pacientes no son adecuadamente diagnosticadas y tratadas por estas patologías —que generan un intenso sufrimiento— puede producirse un empeoramiento del cuadro oncológico, con consecuencias negativas en la sobrevida global o la severidad de la discapacidad (8).

Entre algunos grupos de población se entiende de forma errada el término “depresión”, identificándolo con “tristeza”. Esto ha contribuido a subestimar la realidad de esta patología, que puede llegar a ser absolutamente incapacitante. He escuchado muchas veces a personas que han padecido depresión severa, expresar un absoluto horror a recaer. Literalmente, las personas lo describen como estar “muertas en vida”.

La información del diagnóstico: ¿quién? y ¿cómo?

Tal vez una de las situaciones más temidas, sobre todo por quienes se inician en la oncología, es el momento de informar el diagnóstico. Esta incomodidad deriva de que en general se nos entrena intensamente en habilidades profesionales y técnicas, y muy poco en el arte de la comunicación. A ello se agrega el lógico temor a confrontarse con la tormenta emocional que es esperable en la persona a la cual habrá que participar la mala noticia. A un nivel más profundo, están presentes nuestros propios miedos a sufrir la experiencia del cáncer, algo muy común en esas primeras etapas del ejercicio profesional. Sin duda, otro factor que no puede desestimarse es la presión que con frecuencia ejercen los familiares del paciente para impedir que este se entere de lo que está ocurriendo, con el argumento de que “no lo soportará” o “sufrirá un ataque”. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados sobre este particular revelan precisamente lo contrario: si la información es

suministrada de la forma adecuada, la respuesta del enfermo no tendrá las magnitudes catastróficas que los familiares temen; por nuestra propia experiencia, sabemos además que la mayoría de las personas prefieren que se les diga la realidad de lo que está ocurriendo.

Cualquiera que sea el especialista a quien le corresponda la comunicación de la mala noticia, es conveniente conocer el concepto de “verdad soportable”, (9) (10) que no es más que decir la verdad en cada momento del proceso que esté experimentando la paciente, pero adaptándola a sus condiciones socioculturales y a la mayor o menor fortaleza emocional que tenga para asumirla. Ello quiere decir que siempre hay que individualizar la información, conocer qué tanto quiere la persona conocer de la enfermedad, sus principales temores y los apoyos con que cuenta. El momento del diagnóstico es algo que el paciente recordará por el resto de su vida, y de la forma como esa comunicación se haya realizado dependerá muy probablemente la relación con el oncólogo. Ya desde 1847, el Código de la Asociación Americana, lo aseguraba así:

La vida de un enfermo puede ser acortada no solo por los actos, sino también por las palabras o las maneras de un médico. Ese es, por tanto, un deber sagrado que debe cuidarse minuciosamente y evitar cualquier tendencia que pueda desanimar al paciente y deprimir su espíritu

Se han elaborado muchos protocolos para orientar al médico acerca de la forma correcta de abordar este complejo momento y cualquiera de ellos puede ser de utilidad como guía. (11) Lo que no debe olvidarse es que la información refleja la conducta ética frente al paciente, y *tiene valor terapéutico en sí misma*, pues siempre debe contener un mensaje de esperanza. Y de confianza en que como médicos tratantes estaremos siempre presentes para asistir al enfermo.

El controvertido papel del estrés en el surgimiento del cáncer de mama

Quizás no existe un área de mayor controversia en lo psicológico que el rol que se asigna al estrés en la aparición y/o desarrollo del cáncer. Pareciera como si empíricamente se confirmara la presunción de que existe una asociación entre ambos, pero no ocurre igual cuando se trata de la comprobación científica.

El interés por el papel del estrés es casi tan antiguo como la medicina misma, y son innumerables los estudios realizados en la búsqueda de respuestas a la incógnita de su relación con un amplio conjunto de enfermedades. En el caso del cáncer, mientras unas investigaciones concluyen que la presión emocional no aumenta el riesgo de su incidencia (12) (13) (14), otros afirman que existe una relación —particularmente en el estrés agudo— con algunos tipos de cáncer en especial (15).

Llama la atención un estudio realizado con un tipo de ratas (*Sprague-Dawley*) con tendencia genética a desarrollar tumores malignos de mama. En el mismo los investigadores (16) encontraron que cuando estas eran sometidas a condiciones de estrés —aislamiento—, la carga tumoral se incrementó hasta 84 veces más en comparación con el grupo control. Asimismo, observaron una respuesta elevada a la estimulación con cortisol y un marcado retardo al regreso a valores normales, ambos parámetros asociados con la progresión aumentada del tumor. Los investigadores observaron que estas ratas exhibían rasgos ansiosos, temerosos y de hipervigilancia.

Por la magnitud de los casos evaluados, vale la pena destacar un estudio publicado recientemente —año 2016— realizado en Inglaterra. Se examinó una cohorte de 106.000 mujeres con objeto de precisar la asociación entre el riesgo de cáncer de mama y la frecuencia de estrés experimentada por estas pacientes en los cinco años previos al diagnóstico. Los investigadores no encontraron asociación entre ambos (17).

Como se verá, no es fácil arribar a conclusiones definitivas en este particular. La sensatez clínica indica que lo acertado es realizar una buena anamnesis que abarque los posibles eventos traumáticos anteriores y la importancia que tuvieron en la vida de la paciente, para asistirle oportunamente con ayuda psicológica y si es necesario, farmacológica.

Desde esta última perspectiva —orientada a reducir la intensidad del estrés en las pacientes— se han realizado trabajos de intervención psicoterapéutica en grupos de mujeres con cáncer de mama con el objeto de precisar si ese tipo de apoyo psicológico contribuye a prolongar la sobrevida de las mujeres. El trabajo pionero fue el del Dr. Donald Spiegel en 1989. Él reportó que en un grupo de mujeres con carcinoma metastásico de mama, quienes se sometieron a terapia de apoyo, se obtuvo una sobrevida dieciocho meses mayor que la del grupo control (18). Al intentar replicar este trabajo, los resultados han sido controversiales, pues unos lo desmienten (19), mientras otros los confirman (20). En todo caso, el estudio de Spiegel abrió el camino

de las terapias de grupos de apoyo en el cáncer, las cuales se han convertido en una herramienta importante de acción psicoterapéutica.

Un campo de estudio prometedor relacionado con el papel del estrés, proviene del conocimiento de la íntima relación entre el sistema nervioso central, el endocrino y el inmunológico. Sabemos que la función básica del sistema inmunológico es la distinción entre lo “propio” y lo “extraño”. Los tres sistemas antes mencionados se encuentran estrechamente interconectados, a tal grado de que existe una compleja red bidireccional que los integra. Está comprobado que los tejidos linfoides poseen inervación simpática, lo que permite que los sistemas simpáticos central y periférico puedan modular la función inmunitaria. Se sabe asimismo que los cambios del sistema inmune producidos por infecciones pueden afectar profundamente el humor, por lo que se ha planteado que puede existir una alteración inmunológica en la depresión (21). Las citocinas producidas por las células del sistema inmune pueden ejercer su acción sobre células del SNC, que tienen receptores específicos para ellas —los principales grupos de citocinas son las interleukinas, los interferones, los factores de necrosis tumoral, los factores estimulantes de colonias, los factores de transformación del crecimiento y los factores de crecimiento—.

En lo concerniente específicamente a la relación entre el estrés, el sistema inmune y el cáncer, pueden citarse las siguientes líneas de evidencia:

El estrés psicológico puede alterar la función del sistema inmune (21) (22).

El sistema inmunológico tiene un rol en la regulación del crecimiento tumoral (23) (24). Un ejemplo de esta afirmación se encuentra en la mayor susceptibilidad de las personas inmunosuprimidas a sufrir de cáncer.

El factor hormonal también ha sido estudiado en su relación con la depresión y el cáncer (25). Un estudio de seguimiento por 24 años reportó una especificidad de asociación entre depresión mayor y más riesgo de cáncer, pero más específicamente en aquellos mediados por hormonas, como el de mama.

Todavía persisten grandes incertidumbres en el complejo universo del estrés, así como la relación entre este y el cáncer, sea como causa o efecto. O ambos. Lo mismo podemos postular con relación a la ansiedad y la depresión. Serán necesarias muchas exploraciones clínicas para arribar a mayores certezas. Pero las evidencias que aportan años de experiencia, claramente aconsejan prestar apoyo psicológico y/o psiquiátrico a las pacientes.

La personalidad de la mujer con cáncer de mama. ¿Realidad o mito?

A mediados de la década de los años sesenta comenzó a plantearse la existencia de un tipo de personalidad relacionada con el cáncer de mama. Se la llamó “personalidad tipo C”. Y se ha descrito en aquellos individuos que utilizan un estilo represivo de afrontamiento, con tendencia a la racionalización y no a la emocionalidad, con actitudes de autosacrificio y abnegación, que en muchos casos lleva a la *renuncia a las propias necesidades y deseos, la evitación de conflictos y la búsqueda de armonía en las relaciones interpersonales, actitudes de cooperación y responsabilidad, baja asertividad, grandes deseos de agrandar y una actitud estoica o fatalista* ante la enfermedad. En 1991, un estudio realizado en 359 mujeres (26) encontró una asociación significativa entre la tendencia a las *reacciones de control emocional* y una actitud fatalista hacia el cáncer, así como entre el control de la rabia y una postura desvalida o impotente. Más recientemente, un estudio realizado en 115 mujeres sugiere un riesgo elevado de cáncer mamario en mujeres con actitudes extremadamente responsables en diversas áreas de funcionamiento (27).

Pareciera lógico pensar la paciente afectada de cáncer de mama asuma actitudes de “suavizar” o amortiguar los conflictos parentales que tiende a desencadenar la enfermedad. Es harto conocido que la mujer es naturalmente proclive a estos comportamientos. Estas actitudes de abnegación y postergación de los propios intereses son frecuentes en la mujer en situaciones que amenazan la armonía intrafamiliar, en especial si afectan a los hijos. No obstante, estas explicaciones no bastan para desechar la idea de la existencia de la personalidad tipo “C”. La constatación de las conductas estoicas se encuentra en la frase, innumerables veces escuchada en las pacientes, de que *en adelante, se ocuparán más de sí mismas*. Igualmente se ha tratado de comprobar la hipótesis de que las actitudes pesimistas —independientemente de la personalidad que pueda tener la mujer— pueden favorecer la progresión de la enfermedad (28). Es razonable que sea así, si admitimos que hay una conexión estrecha entre el sistema inmune y el SNC. Por otra parte, sabemos a través de nuestra experiencia cotidiana que los pacientes que asumen actitudes fatalistas o negativas tienden a descuidar los tratamientos o a desarrollar hábitos poco sanos de vida relacionados con el cigarrillo, abuso de alcohol, alimentación inadecuada o sedentarismo. Otros estudios evidencian resultados diferentes en pacientes con actitudes optimistas ante la enfermedad (29).

Podría argumentarse, sin embargo, que los comportamientos pesimistas, negativos o resignados siempre producirán un efecto deletéreo en el curso de cualquier enfermedad, no solo en el cáncer. Lo que claramente nos indica la importancia de la salud mental en el afrontamiento de la enfermedad física.

Patologías psiquiátricas en cáncer de mama

En líneas generales las alteraciones que presentan las pacientes con cáncer de mama no se diferencian sustancialmente de quienes presentan otro tipo de neoplasias. Revisaremos los más frecuentes e importantes.

1. *Trastornos de Ajuste*. Se trata de alteraciones del tipo humor depresivo, estados ansiosos o mixtos, típicamente de corta duración, (entre una y dos semanas) que se presentan inmediatamente después del diagnóstico, o previo a los tratamientos. Podrían considerarse como una respuesta frente al estrés intenso, que persisten con características invariables e interfieren significativamente con algún área importante de funcionamiento laboral, familiar o social. En estos casos, una breve intervención de apoyo, información adecuada y esperanzadora, suele ser suficiente para la paciente.

Es importante en esta etapa interrogar acerca de posibles alteraciones del sueño, ya que es probable que la mujer no lo refiera al médico tratante. El uso de benzodiazepinas de vida media corta —triazolam— o no benzodiazepínicos —tipo zopinil, zolpidem o zopiclone— inductores de sueño, está indicado en estas circunstancias.

2. *Trastornos del humor: depresión*. Debe tenerse siempre presente que en el caso de los pacientes con cáncer, los síntomas depresivos pueden ser producto de los efectos secundarios de los tratamientos —quimio y/o radioterapia—, como es el caso de la sensación de fatiga. Usualmente, un paciente deprimido muestra pérdida del apetito, insomnio o hipersomnias; falta de energía o fatiga; baja autoestima; dificultades para concentrarse o para la toma de decisiones; sentimientos de desesperanza; ideaciones de culpa, fracaso, ruina o derrota; llanto fácil o hipersensibilidad ante estímulos neutros; sensaciones dolorosas: musculares, articulares, estomacales, etc.

Si revisamos todos los indicadores arriba mencionados, podemos concluir que la casi totalidad de ellos pueden aparecer como efectos secundarios de los tratamientos o presentarse en la enfermedad avanzada. Y es por ello que no siempre es fácil concluir que la paciente sufre realmente un cuadro

depresivo. Muchas veces es la experiencia de años de entrenamiento la brújula más apropiada para dar un diagnóstico certero. No obstante, una guía confiable consiste en explorar los pensamientos que expresa la paciente: las manifestaciones de “ser un estorbo” o de “ser culpable de lo que le ocurre”, o las ideaciones de fracaso, derrota, etc., deben ser un alerta para el médico.

La lógica nos indica que si la paciente está rebotante de optimismo, y por otra parte se confiesa con múltiples sensaciones de debilidad física, muy probablemente no se encuentra deprimida, sino que está experimentando los efectos secundarios a los tratamientos.

De manera, pues, que debe *prestarse una atención cuidadosa a las cogniciones de las pacientes*, ya que en ellas puede encontrarse la clave que diferencie entre los efectos físicos provocados por la quimio o la radioterapia y el inicio de un trastorno depresivo. Una guía auxiliar consiste en conocer si ha experimentado episodios depresivos anteriormente en su vida. De ser así, podría esperarse que sufra cuadros de esta naturaleza durante los tratamientos o después de ellos.

3. *Tratamientos y depresión.* Como ya hemos dicho, a veces resulta muy difícil establecer los límites entre los trastornos depresivos y los efectos de los tratamientos empleados en el cáncer de mama. La frontera entre ambos puede ser muy estrecha o incluso producirse un solapamiento de síntomas que inducen a confusión. El hecho de que son personas sometidas a polifarmacia, hace todavía más crítica la necesidad de asegurar el diagnóstico, para evitar abrumar a la enferma con mayor cantidad de fármacos, práctica indeseable y muchas veces rechazada por la paciente, quien ve su vida sometida a una interminable sucesión de medicamentos y efectos secundarios y encima aumenta las cargas económicas para el grupo familiar.

En el caso de la radioterapia, son bien conocidos los efectos de fatiga que ella produce y cuya frecuencia varía entre un 30 y un 80 %. Usualmente no conocida o esperada por el paciente y a veces subestimada por el equipo médico y de enfermería, puede afectar más la calidad de vida que el mismo dolor o la disfunción sexual (30). Se ha observado que la fatiga constituye un factor de riesgo para el desarrollo de ansiedad y depresión, por lo cual este síntoma debe ser cuidadosamente evaluado de la misma manera que el dolor, asociado muy frecuentemente a cuadros depresivos (31).

En cuanto a la quimioterapia, la situación es un tanto más compleja. Se conocen algunos medicamentos que efectivamente pueden precipitar

cuadros depresivos en el caso del cáncer de mama (tales como la dexametasona, prednisona, tamoxifeno) No son estos los únicos agentes depresógenos. Conviene destacar que la fatiga se asocia también a la quimioterapia tipo CAF y CMF (32).

La dificultad diagnóstica, repetimos, estriba en que la depresión es una entidad que exhibe componentes biológicos y simultáneamente psicológicos, razón por la cual es dificultoso establecer una frontera precisa que oriente en la conducta terapéutica. La respuesta, una vez más, reside en la relación interdisciplinaria y una escrupulosa anamnesis en relación a los síntomas.

4. *Antidepresivos y quimioterapia.* El caso es que muchas mujeres sometidas a tratamiento experimentan, como ya se ha dicho, cuadros depresivos de mediana a severa intensidad. Sin embargo, reciben una amplia gama de fármacos —cosa de la cual se quejan a menudo, y con frecuencia es causa de abandono de las terapias— de manera que cuando se le explica que debería acudir a tratamiento con antidepresivos, su respuesta es muchas veces negativa. Lamentablemente, hay que añadir a estas dificultades una especie de “mitología” obstinadamente impresa en la creencia popular, de la condición “adictiva” de los antidepresivos, que complica la aceptación de los mismos. Más aún, en estamentos sociales derivados culturalmente todavía es poco comprendida la importancia de lo psicológico en este tipo de enfermedades, y muchas veces pueden considerar una especie de “agravio” que se les recomiende una entrevista psiquiátrica.

5. *La selección del antidepresivo.* Una buena cantidad de mujeres que sufren de cáncer de mama, serán sometidas a terapia con agentes antiestrogénicos, el más conocido es el tamoxifeno. Este tipo de tratamiento puede inducir o exacerbar la depresión y la ansiedad, así como provocar las temidas sensaciones de “calorones” o “sofocos”, sumamente molestos para la mayoría de las mujeres. Se han realizado estudios sobre este particular en la búsqueda de posibles soluciones farmacológicas. Se sabe que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), e igualmente los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, efectivamente disminuyen los desagradables síntomas vasomotores. Los medicamentos probados a este respecto han sido la venlafaxina, la paroxetina —en su formulación de liberación controlada— y el citalopram. Otro medicamento que parece disminuir los “hot flashes” es el gabapentin. Y hasta cierto punto, también la fluoxetina y la sertralina.

En el caso de la paroxetina, se ha aconsejado prudencia (33) debido a que el uso concomitante de este antidepresivo con el tamoxifeno puede disminuir hasta en 64 % los niveles séricos de endoxifeno, el metabolito activo del tamoxifeno, dependiente este último de la enzima del citocromo P450 (CYP) 2D6.

Tal disminución ocurre porque esta enzima, responsable por la conversión del tamoxifeno en endoxifeno, puede ser inhibida por los agentes anti-depresivos serotoninérgicos. Estas informaciones sugieren que en pacientes recibiendo tamoxifeno se debe tener gran cautela, sobre todo con el uso de inhibidores fuertes de la CYP2D6, tipo paroxetina.

Tratamientos y alteraciones del sueño

Una queja muy recurrente entre las pacientes con cáncer de mama sometidas a los diferentes tratamientos es la alteración del sueño, que puede ser hasta tres veces superior en frecuencia que en la población general, entre 30 % y 50 % por ciento en un estudio cumplían criterio para síndrome de insomnio. Un hecho significativo reportado (34) fue la asociación positiva entre los síntomas de insomnio y los ciclos 1 y 2 de quimioterapia. Asimismo, destaca que aquellas mujeres con quejas de insomnio tenían igualmente mayores trastornos de depresión y fatiga que quienes dormían bien.

Las alteraciones en las funciones cognitivas

Desde hace algún tiempo se viene planteando en diversos estudios que la terapia adyuvante del cáncer de mama está asociada a alteraciones en el área cognoscitiva de las pacientes. Tales alteraciones han recibido el nombre de *chemobrain* o *chemofog*, al atribuirles directamente a los efectos de las distintas quimioterapias. El tema viene siendo altamente controvertido, y los meta-análisis subrayan la gran heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, de los tratamientos empleados y de los tests administrados (35) (36) (37) (38) los resultados aparecen como contradictorios. Además, los factores que podrían pesar en la aparición del trastorno —humor, ansiedad, fatiga, anemia, insomnio, el mismo tumor, etc.— oscurecen aún más la posibilidad de conclusiones definitivas; de allí que se haya cuestionado el uso del término *chemobrain*. Claramente, estas limitaciones, expresadas sobre todo en alteraciones de la memoria, afectan la calidad de vida de las pacientes, por lo que deben explorarse opciones de intervención psicoterapéutica

en función de su mejoría. El ejercicio físico y la práctica de la meditación —*mindfulness*— (39) o disciplinas como el yoga, tai-chi, consideradas terapias “complementarias” han mostrado ser de gran provecho en la reducción del estrés y aun de síntomas depresivos.

El universo emocional de la paciente mastectomizada: la agresión a la autoestima

Desde tiempos inmemoriales el seno femenino es objeto de devoción particular entre pintores y escultores. Cantado por poetas y amado por escritores, en él se consagran la maternidad, la belleza pura y la seducción erótica. Así lo expresó el rey Salomón en el *Cantar de los Cantares*, un libro tan ancestral como la Biblia:

Tu seno es un tazón torneado/ en que no falta el vino sazonado (...)
Ese tu talle, parece una palmera, / y tus pechos, racimos (...) Subiré,
dije yo, a la palmera, / y me asiré a sus ramas, /Séanme tus pechos
como racimos de uvas!

Si tal ha sido el culto masculino por el seno de la mujer, es imposible que no tenga una carga similar en ella, en su imagen corporal, su sexualidad y su identidad. La vida contemporánea ha fortalecido, por obra de una publicidad muchas veces degradante, la importancia de unas buenas “lolas”, reduciendo la esencia de lo femenino a una condición meramente física. No es casual la avalancha de intervenciones estéticas para aumentarlos.

La lógica alienante e implacable del atractivo sexual tiene su contraparte en la creciente presencia del cáncer de mama en la mujer. ¿Qué pasa cuando ese símbolo de seducción es desafiado por el cáncer? ¿Qué ocurre cuando hay que darle un “sí” a la vida, a cambio de un “no” al icono del erotismo femenino? Las respuestas no son fáciles y tampoco son siempre iguales. Son tantas como cada mujer que confronta el drama. Y todas pueden ser valederas. He aquí lo expresado por una paciente después de sufrir la mastectomía:

Jamás en mi vida le había temido más a un espejo. (...) ¡junté valor y me miré de frente.(...) Es como mirar un dibujo inconcluso, un desnudo donde súbitamente se acabó la pintura o como si le hubiesen arrancado un pedazo al lienzo. Faltaba algo, era un vacío, como si le entrara una burbuja de aire al alma. Se siente horror. Se siente espanto. Se sienten ganas de llorar. Se siente impotencia, se siente abandono hasta de Dios. Se sienten ganas de arrojar una piedra al espejo, de gritarle ¡Maldito! Se siente ira (...) ¿Quién me iba a querer así? (40).

El espejo cruel, como a la madrastra de Blancanieves, le dice que no hay belleza en la imagen. Que no es posible atraer a la pareja, presente o futura. Que esa cicatriz que ocupa el seno hace a la mujer indeseable e intocable. Pero además, el espejo reflejará a una imagen sin cabellos —otro símbolo de lo femenino— y poco inclinada a las andanzas del juego erótico, precisamente por esa horrible calvicie, amén de los estragos físicos desencadenados por la quimio y radioterapia.

La herida a la autoestima es usualmente profunda, y a veces se resiste a los razonamientos de la pareja, quien puede mostrar innumerables argumentos para probar que no le importa el cambio. El juicio implacable del espejo prevalece.

Otro es el caso de las mujeres cuya relación de pareja viene funcionando mal. Aquí sucede que los conflictos pueden —y muchas veces ocurre— profundizarse hasta la ruptura. En cuanto a la mujer que está sola, se arraiga en ella un desmesurado temor a establecer nuevas relaciones, fruto del miedo al rechazo.

¿Qué puede sugerirse a la paciente?

- Recordarle que algunos cambios —como la pérdida del cabello— son temporales, y un costo a pagar por el beneficio de la vida.
- Proponer que se contacte con sus sentimientos: la rabia, la tristeza, el miedo, son todos valaderos y deben expresarse. Reprimirlos causa más angustia que bienestar.
- Si tiene pareja, es importante estimular la comunicación. Es vital que el compañero conozca lo que está sintiendo. Es la única forma que le permitirá a él brindar su apoyo y despejar en ella los temores a ser rechazada sexualmente.
- Participar en un grupo de apoyo. Es el entorno y el clima favorable a la libre expresión de los sentimientos, que la ayudará a liberarse del temor a “no ser comprendida” por aquellas que no han vivido esa experiencia.
- La práctica de disciplinas como la meditación —*mindfulness*—, la visualización, el tai-chi o el yoga —adecuadamente dirigidas— son herramientas sumamente útiles. La realización de ejercicios autorizados por el médico tratante, favorecen la reincorporación a un estilo de vida sano.

Los exámenes de control y las recaídas: situaciones de crisis

Las evaluaciones periódicas a las que deben someterse las pacientes, una vez superada la etapa de los tratamientos, constituyen una fuente importante de disconfort y a veces de altos niveles de ansiedad, la mayoría de las veces superable con facilidad con una conversación de reaseguramiento esperanzador, en otros casos apelando a un ansiolítico de manera eventual. Lo cierto es que estos exámenes son vividos por las pacientes como la situación del reo antes de recibir el juicio definitivo: ¿será de nuevo la condena a regresar a unos tratamientos intensamente temidos, o un aplazamiento de los mismos por un tiempo desconocido? ¿Habrá avanzado la enfermedad o se encuentra detenida *temporalmente*? Las pacientes ya han aprendido, a lo largo de su diario contacto con enfermedad, médicos y tratamientos, que hay treguas —largas o cortas— pero que la amenaza permanece. Y el médico oncólogo lo confirma una y otra vez.

Recibir la información de una recaída es muchísimo más complejo; por una parte, es la confirmación de que la enfermedad ha avanzado. Por la otra, implica que es necesario reiniciar un proceso que se había dejado atrás, generalmente muy penoso desde todo punto de vista. Es innegable que las recaídas son particularmente difíciles y dolorosas e implican gran sufrimiento en las pacientes. La psicoterapia es enormemente útil en esta etapa, y el oncólogo debe apelar en estas situaciones al argumento del beneficio que desde el punto de vista de la calidad de vida puede darle un nuevo proceso de quimioterapia. La confianza en el médico tratante y una buena comunicación médico/paciente son imprescindibles. En mi experiencia personal, la realidad es que cuando las personas se confrontan con situaciones extremas que implican la lucha por la vida, generalmente aceptan los nuevos tratamientos que se les están ofreciendo. Obviamente, es sabio respetar la opinión de la persona afectada en cuanto a la decisión de continuar recibiendo o no las nuevas opciones médicas existentes.

Es imperativo mencionar que muchas veces la familia, en estas situaciones extremas, apela a una especie de “palabra mágica” para resolver el conflicto interno que la paciente sufre ante la recaída: la “actitud positiva”, que se supone que debe asumirse, y que echa encima de la mujer toda la responsabilidad de un desenlace negativo.

Aunque no es el objeto de este tema la situación de la paciente terminal, considero necesario recordar que el oncólogo médico que se inicia, debería

evitar las conductas de “encarnizamiento terapéutico”, es decir, la utilización de esquemas de tratamiento más agresivos y costosos a una paciente cuyas condiciones revelan la necesidad de que se le asista más bien en la consecución del alivio al sufrimiento físico y una muerte digna.

El valor de la psicoterapia

No siempre se ha comprendido la importancia de la psicoterapia. Con altas y bajas, quienes la reivindican y quienes la adversan conocen poco de la forma como ejerce su función. ¿Alivia? ¿Cura? ¿Es realmente necesaria en coyunturas vitales como el cáncer? ¿Cuál es realmente su valor?

A partir de los trabajos del Dr. Eric R. Kandel, entre otros investigadores que han estudiado la plasticidad cerebral, puede afirmarse que “la experiencia vital y todos los tipos de aprendizaje, incluyendo la psicoterapia, influyen en el pensamiento, las emociones y la conducta modificando las conexiones sinápticas en circuitos cerebrales concretos” (41).

En otras palabras, la psicoterapia tiene el inmenso valor de modificar y aun cambiar patrones de comportamiento los cuales, como en el caso que nos ocupa, el cáncer, bien pudieran estar influyendo en el aquí y ahora del paciente para boicotear su recuperación, como las cogniciones catastrofistas que comúnmente se asocian a esta patología. Es en ese sentido que la información adecuada, oportuna, y la presencia empática del terapeuta adquieren relevancia en la larga y penosa lucha de la paciente por su recuperación física y emocional. Es indudable que la confrontación con el cáncer, los tratamientos y las secuelas de ambos, dejan profundas huellas en el psiquismo, donde la psicoterapia acciona promoviendo nuevas rutas neuronales.

Felizmente, la necesidad de la visión interdisciplinaria y la ruptura del dualismo mente-cuerpo, han estimulado una cabal comprensión y revaloración del papel de lo emocional en la enfermedad.

Y en el largo y azaroso camino de la calidad de vida, la medicina sigue avanzando para desterrar el sufrimiento.

Bibliografía

1. Hopwood P, Sumo G, Mills J, Haviland J, Bliss J.: The course of anxiety and depression over 5 years of follow-up and risk factors in women with early breast cancer: results from the UK standardization of radiotherapy trials (START). *Breast* 2010 Apr;19(2):84-91.doi 10 1016/j.breast.2009.11007.Epub 2009 Dec29.
2. Purkayastha D,Venkateswaran C, Nayar K,Unrikrishnan VG. Prevalence of depression in breast cancer patients and its association with their QOL: a cross-sectional study. *Indian Palliative Care*.2017 Jul-Sept;23(3):268-273.doi:104103/ipg_6_17.
3. Hutter N, Vogel B, Alexander T, Baumeister H, Helmes A, Bengel J. Are Depression and Anxiety determinants or indicators of Quality of Life in breast cancer patients? *Psychol Health Med*. 2013;18(4)412-9. doi:11080/13548506.2012.736624.Epub 2012Nov1.
4. Gold M, Dunn LB, Paul SM, Hamolsky D, Levine JD, Miaskovski C. Co-occurrence of anxiety and depressive symptoms following breast cancer surgery and its impact on Quality OfLife. *Eur.J.Oncol Nurs*.2016 Feb; 20: 97-105.doi:10 1016/jejon.2015.06.003.Epub 2015 Jul15.
5. Arnaboldi, P, Riva S, Crico C, Pravettoni G. A systematic literature review exploring the prevalence of post-traumatic stress disorder and the role played by stress and traumatic stress in breast cancer diagnosis and trajectory. *Breast Cancer (Dove Med Press)*.2017 Jul 6; 9:473-485.doi 10.2147/BCTT.S 111101.e Collection 2017.
6. Lim CC, Devi MK, Ang E. Anxiety in women with breast cancer undergoing treatment: A systematic review. *Int. J. Evid. Based Health*; 2011 Sept; 9(3): 215-235.doi:10.1111/j1744-1609.2011:00221.x.
7. Maass SW, Roorda C, Berendsen AJ, Verhaak PF, de Bock GH The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatments: a systematic review. *Maturitas*.2015 Sept; 82 (1):100-8.doi:101016/j maturitas.2015.04010. Apr 30.
8. Hui L, Huang T, Lian J, Zhou F, Lin Y, Tu H, Nan K, Li Z, Wei Y. Potential prognostic value of clinical characteristics, hormone status and major depressive disorder in breast cancer. *Future Oncol*.2017 Jul;13 (17):1493-1503.doi:102217/fo-2017-0515.Epub2017 jun7.
9. González Barón M. Contar con el enfermo. *Oncología* 1983; 55:1.

10. González Barón M. El enfermo tiene derecho a decidir y ser informado. ABC; 1983 6 nov: 54.
11. Melet A. Las malas noticias en oncología. Rev. Venez .Oncol. 2004; 16 (3): 175-177.
12. Priestman TJ, Priestman SG, Bradshaw C: Stress and breast cancer. Br. J. Cancer (1965) 51, 493-498.
13. Luecken LJ, Compas BE: Stress, coping and immune function in breast cancer. Ann.Behav Medicine 2002 Fall: 24 (4): 336-44.
14. Nielsen NR, Gronbaek M: Stress and breast cancer: A systematic update on the current knowledge. Nat. Clin. Pract. Oncol. 2006; Nov 3 612-620.
15. Hursting SD, Forman M: Cancer risk from extreme stressors: Lessons from European Jewish survivors of World War II. Journal of the Natl. Cancer Inst. 2009 101 (21) 1436-1437.
16. Hermes GL, Delgado B, Tretiakova M, Cavigelli SA, Krusz T, Conzen SD, McClintock MK.: Social isolation dysregulates endocrine and behavioral stress while increasing malignant burden of spontaneous mammary tumors. Proc. Natl. Acad. Sci U.S.A. 2009 Dec 11.
17. Schoemaker MJ, Jones ME, Wright LB, Griffin J, McFadden E, Ashworth A, Swerdlow AJ. Psychological stress, adverse life events and Breast Cancer incidence: A cohort investigation in 106.000 women in the United Kingdom. Breast Cancer Res.2016 Jul.15,18 (1):72.doi:10.1186/s13058-016-0733-1.
18. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC, Gottheil E. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. Lancet 1989; 2: 888-91.
19. Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M, Koopmans J, Vincent L, Guther H, Drysdale E, Hundleby M, Chochinov HM, Navarro M, Speca M, Hunter J. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. N. Engl J. Med.2001 Dec.13;345 (24):1719-26.
20. Andersen BL, Yang HC, Farrar WB, Golden-Kreutz DM, Emery CF, Thornton LM, Young DC, Carson WE. Psychological intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial. Cancer 2008 Dec 15; 113 (12) 3450-8.

21. Leonard, BE. Immunology in depression and anxiety: The role of cytokines. En: Current and future developments in psychiatry. Pag 175-199. JA den Boer, MS George, JG ter Horst Editors 2005.
22. Rabin BS, Cohen S, Ganguli R, Lysle DT, Cunnick JE. Bidirectional interaction between the Central Nervous System and the Immune System. *Crit. Rev. Immunol.* 1989, 9: 279-312.
23. Delévaux I, Chamoux A, Aumaître O. Stress and Autoimmunity. *Rev. Med Interne.* 2013 Aug;34(8):487-92.doi:10 1016/j.revmed.2012.10.366 Epub 2012 Nov 20
24. Boyle ST, Kochetkova M. The Immune System: Promotion, Evasion and Therapy. *J. Mammary Gland Biol Neoplasia* 2014 Jul; 19(2): 203-211.doi:10 1007/s 10911-14-9323-y Epub 2014 Jul 6.
25. Cross AL, Gallo JJ, Eaton WW. Depression and cancer risk. 24 years of follow-up of the Baltimore Epidemiologic catchment area sample *Cancer causes control* 2010 Feb;21 (2) Epub 2009 nov 3.
26. Watson M, Greer S, Bliss JM, Tunmore R.: Relationships between emotional control, adjustment to cancer and depression and anxiety in breast cancer patients. *Psychol. Med.* 1991 feb; 21 (1) 51-57.
27. Eskelinen M, Ollonen P. Assessment of “cancer-prone personality” characteristics in healthy study subjects and in patients with breast disease and breast cancer using the commitment questionnaire: a prospective case-control study in Finland *Anticancer Res.* 2011 Nov; 31(11): 40 13-7.
28. Schou I, Ekeberg O, Ruland CM, Sandvik L, Karesen R. Pessimism as a predictor of emotional morbidity one year following breast cancer surgery. *Psychooncology.* 2004 May 13 (5) 309-320.
29. Thiem M, Eienkel J, Zenger M, Hinz A. Optimism, pessimism and self-efficacy in female cancer patients. *Jpn J. Clin Oncol* 2017 Sept 1; 47(9): 849-855.doi: 101093 jjco/hyx079.
30. Jereczek-Fossa BA, Marsiglia HR, Orecchia R. Radiotherapy-related fatigue: how to assess and how to treat the symptom. A commentary. *Tumori* 2001 May-jun; 67 (3) 147-51.
31. Vahdaninia M, Omidvari S, Montazeri A. What do predict anxiety and depression in breast cancer patients? A follow-up study. *Soc. Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2010 Mar; 45(3): 355-61 Epub 2009 May 21.

32. Márquez G, Hernández D, Pérez JR, Castro J, Federico C, Merchán MA. Cáncer de mama: fatiga como indicador de calidad de vida. *Rev. Venez Oncol* 2003; 15 (4) 191-2002
33. J. Natl Cancer Inst. CYP2D6 antidepressant use and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jan 5; 97 (1): 30-9.
34. Palesh OG, Roscoe JA, Mustian KM, Roth T, Savard J, Ancoli-Israel S, Heckler C, Purnell JQ, Janelins MC, Morrow GR. Prevalence, demographics, and psychological association of sleep disruption in patients with cancer: University of Rochester Cancer Center-Community Clinical Oncology Program. *J. Clin Oncol.* 2010 Jan 10; 28 (2): 292-8. Epub 2009 Nov. 23.
35. Ahles T. Adverse cognitive effects of cancer treatments: Is age a factor? Copyright by American Society of Clinical Oncology. 1092-9118/05/398-401.
36. Palleti MG, Sanfilippo A, Maruff P, Weih L, Phillips KA. The nature and severity of cognitive impairment associated with the adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: A meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn* 2005 oct 59 (1) 60-70.
37. Falletti, MG, Sanfilippo A, Maruff P, Phillips KA. The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn.* 2005 oct 59(1):60-70. Epub 2005 jun 21.
38. Bonpaire F, Durand T, Léger-Hardy I, Psimaras D, Ricard D. Troubles cognitifs chimio-induits ou "chemobrain": concept et état de l'art. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement* 2017; 15 (1):89-98.
39. Bower JE, Crosswell AD, Stanton AL, Crespi CM, Winston D, Arévalo J, Ma J, Cole SW, Ganz PA. Mindfulness meditation for younger breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer* 2015 Apr 15; 121(8): 1231-40. doi 10.1002/cncr.29194 Epub. 2014 Dec 23.
40. Henríquez León, Leonor. Existe la luz. pp 45-46 Caracas 1995.
41. Hyman SE. Comentario. En: *Psiquiatría, psicoanálisis y la nueva biología de la mente*. Eric R. Kandel. Pp 208. Editorial Ars Médica 2009.

CAPÍTULO XXII
LA PATOLOGÍA DE LOS CARCINOMAS
INFILTRANTES DE LA MAMA

DR. GINO I. BIANCHI

La mayor parte de las lesiones malignas de la mama están constituidas por los carcinomas. Estos son tumores malignos originados de las células que constituyen la unidad terminal ducto-lobulillar en la glándula mamaria.

Los carcinomas de la mama (CM) pueden clasificarse en invasores e *in situ*. Los CM invasores o infiltrantes son aquellos cuyo crecimiento rompe y rebasa la membrana basal de los ductos e infiltran hacia el estroma vecino. Los CM *in situ* al contrario de los anteriores, son aquellos que están confinados al espacio dentro de los ductos delimitados a su vez por la membrana basal de estos.

La gran mayoría de los CM infiltrantes son los llamados carcinomas ductales infiltrantes (CDI), sin otra especificación, o carcinomas infiltrantes de tipo no especial (CITNE), en la nueva Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1); constituyen entre el 45 y 75 % de todos los CM infiltrantes y ocurren con mayor frecuencia en mujeres de edades comprendidas entre 45 y 55 años de edad. El resto de los CM infiltrantes está constituido por los llamados carcinomas de tipo especial (ver tabla 1). Existen además, formas mixtas de carcinomas infiltrantes, en donde se aprecia un tipo histológico coexistiendo con otro diferente al primero.

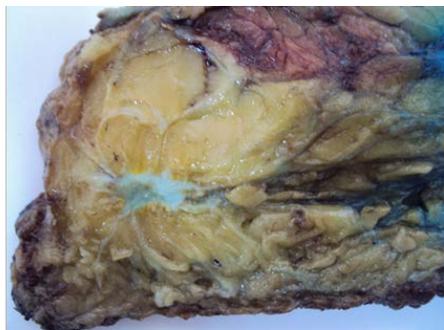


Figura 1. Aspecto macroscópico de un Carcinoma Ductal infiltrante.

Se presentan macroscópicamente como lesiones nodulares o espiculadas induradas. Al corte son blanco-grisáceas, de tamaño entre 10 a 100 mms o más, con sensación de granulosis, y estrías amarillentas o blanquecinas ocasionales (ver figura 1).

Histológicamente están constituidos por células epiteliales poliédricas, con atipia variable, dispuestas a formar trabéculas, túbulos y en

forma aislada. Los núcleos de las células tumorales pueden mostrar atipia y variación de su forma y tamaño, que van de poca a acentuada. La actividad mitótica también puede variar desde ocasionales mitosis a muy abundantes. El citoplasma es muy variable y va desde muy eosinófilo, hasta un citoplasma casi claro. El estroma intratumoral puede ser muy escaso o abundante, colagenizado o celular, frecuentemente con acúmulos de fibras elásticas alrededor de ductos y de vasos sanguíneos. En gran parte de los casos (80 %), es posible observar un componente de carcinoma ductal *in situ* asociado, el cual puede ser de cualquier tipo histológico. Otras características de éstos tumores son la necrosis, y el infiltrado linfoplasmocítico, los cuales pueden estar presentes en grados variables (1) (2) (3) (4) (5).

Gradación de los carcinomas mamarios infiltrantes

Además de la clasificación histológica, los carcinomas mamarios infiltrantes son gradados de forma sistemática, y según la clasificación de Scarff, Bloom y Richardson modificada por Elston y Ellis en bien, moderadamente o poco diferenciado (Grado 1, Grado 2 y Grado 3, respectivamente), tomando en cuenta 3 características histológicas: 1°. Formación de túbulos, 2°. Aspecto del núcleo y 3°. Cantidad de mitosis por 10 campos. A cada una de estas características se les asigna un puntaje, el cual se va sumando y al final se le asigna el grado del tumor (1) (2) (3) (6) (7).

Se consideran túbulos únicamente aquellos en los cuales se reconoce una luz. El pleomorfismo nuclear hace referencia al tamaño y forma de los núcleos. Los más regulares se asemejan a los núcleos de las células

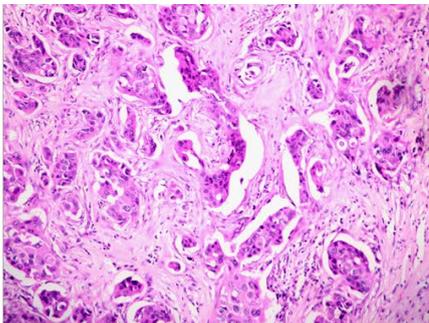


Figura 2. Carcinoma Ductal Infiltrante moderadamente diferenciado (grado 2). Grupos de células epiteliales neoplásticas infiltrando el estroma.

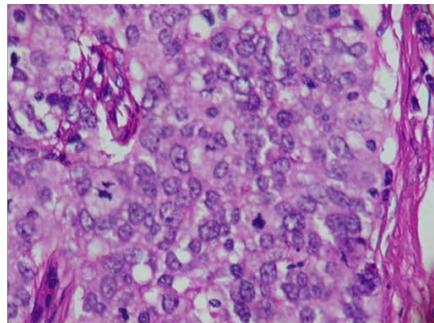


Figura 3. Carcinoma Ductal Infiltrante poco diferenciado (grado 3). El tumor se dispone a formar grupos sólidos, con núcleos atípicos y mitosis abundantes.

epiteliales mamarias no tumorales y los más pleomórficos son los núcleos más irregulares, con más de un nucléolo y con irregularidad de este último. Con respecto a las mitosis se busca el área del tumor en las cuales estas son más numerosas y se cuentan el total de ellas en 10 campos. El número de mitosis observado depende del diámetro del área abarcada por el objetivo del microscopio; sumando los puntos asignados se categoriza el tumor de acuerdo con el siguiente esquema: de 3 a 5 puntos: Grado 1 (Bien diferenciado); de 6 a 7 puntos: Grado 2 (Moderadamente diferenciado); De 8 a 9 puntos: Grado 3 (Poco diferenciado) (ver tabla 2) (ver figuras 2 y 3).

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE LOS CARCINOMAS MAMARIOS INVASORES

(OMS)

CARCINOMAS DE MAMA INVASORES

Carcinoma invasivo de tipo no especial

Carcinoma pleomórfico

Carcinoma con células gigantes estromales tipo osteoclastos

Carcinoma con características coriocarcinomatosas

Carcinoma con características melanóticas

Carcinomas de tipo especial

Carcinoma lobular invasivo

Carcinoma lobular clásico

Carcinoma lobular sólido

Carcinoma lobular pleomórfico

Carcinoma tubulolobular

Carcinoma lobular mixto

Carcinoma tubular

Carcinoma cribiforme

Carcinoma mucinoso

Carcinoma con características medulares

Carcinoma medular

Carcinoma medular atípico

Carcinoma invasor de tipo no especial con características medulares

Carcinoma con diferenciación apocrina

Carcinoma con diferenciación de células de anillo de sello

Carcinoma micropapilar invasivo

Carcinoma metaplásico sin tipo especial

Carcinoma adenoescamoso de bajo grado

Carcinoma metaplásico similar a la fibromatosis

Carcinoma de células escamosas

Carcinoma de células fusiformes
Carcinoma metaplásico con diferenciación mesenquimal
Diferenciación condroide
Diferenciación ósea
Otros tipos de diferenciación mesenquimal
Carcinoma metaplásico mixto
Carcinoma mioepitelial

Tipos raros

Carcinoma con características neuroendocrinas
Tumor neuroendocrino, bien diferenciado
Carcinoma neuroendocrino, poco diferenciado (carcinoma de células pequeñas)
Carcinoma con diferenciación neuroendocrina
Carcinoma secretor
Carcinoma papilar invasivo
Carcinoma de células acinicas
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma polimorfo
Carcinoma oncocítico
Carcinoma rico en lípidos
Carcinoma de células claras rico en glucógeno
Carcinoma sebáceo
Tumores de las glándulas salivales / tipo anexial de la piel
Cylindroma
Hidradenoma de células claras

(1)

Variantes raras de carcinoma invasor de tipo no especial

Dentro de este grupo están incluidos el carcinoma pleomórfico, el carcinoma con células gigantes estromales tipo osteoclastos, el carcinoma con características coriocarcinomas y el carcinoma con características melanóticas.

Carcinoma pleomórfico

Es un tipo de carcinoma invasor muy poco frecuente, caracterizado por la presencia de abundantes células gigantes pleomórficas entremezcladas con un componente de células fusiformes o escamosas atípicas, con elevada actividad mitótica, más de 20 mitosis por 10 campos de 400x). Puede estar presente un componente de carcinoma *in situ*, el cual es de alto grado. Generalmente son receptores de estrógenos y de progesterona negativos. El

HER2 puede ser positivo. La edad promedio de las pacientes afectadas es de 51 años, y la mitad de estas presenta con metástasis axilares (1) (8).

Carcinoma con células gigantes estromales tipo osteoclastos

Es un tipo de carcinoma invasor caracterizado por la presencia de células gigantes tipo osteoclastos, las cuales acompañan un estroma fusocelular rico en linfocitos, monocitos, hemosiderófagos y eritrocitos extravasados y se ubican adyacentes al componente carcinomatoso o en la luz de los túbulos tumorales. Las células multinucleadas son de tamaño variable y contienen un número variable de núcleos sin atipias. Estas células gigantes presentan positividad para CD 68, fosfatasa ácida, esterasa no específica y lisozima; mientras que son negativas a S100, actina, queratinas, antígeno de membrana epitelial, y receptores de estrógenos y de progesterona. El componente de carcinoma puede ser de tipo CITNE, o puede estar representado por carcinomas de tipo especial tales como las variedades cribiforme, tubular, mucinoso, papilar, lobulillar, y metaplásico. El pronóstico de las pacientes es similar al de las pacientes con carcinomas invasores usuales (1) (2) (5) (6) (9) (10) (11) (12).

Carcinoma con características coriocarcinomas

Son CDI cuyos pacientes presentan niveles altos de gonadotropina beta coriónica en suero. Hasta el 60 % de CITNE pueden contener células positivas a gonadotropina humana (1). Los carcinomas con diferenciación histológica coriocarcinomatosa son muy raros y todos los casos reportados han sido en mujeres de edades entre 50 y 70 años (13) (14).

Carcinoma con características melanóticas

Es un tumor extremadamente raro que pareciera representar combinaciones de CITNE con melanoma. La presencia de melanina en células de carcinoma mamario puede deberse a invasión de la epidermis por este último. Este tumor debe ser diferenciado de las metástasis de melanoma en la mama, las cuales son más frecuentes (1) (15) (16) (17) (18).

Carcinoma lobulillar infiltrante

El carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) es un tipo de carcinoma infiltrante en el cual las células tumorales presentan una pérdida acentuada de la cohesión intercelular. Este tumor constituye del 5 al 15% de todos los carcinomas mamarios infiltrantes. La edad media de las pacientes afectadas

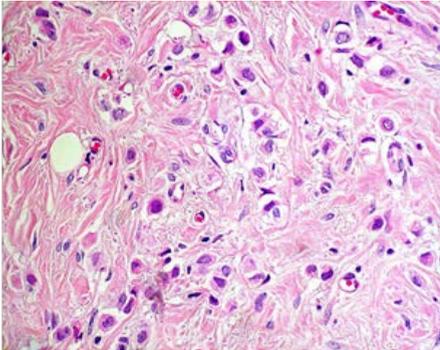


Figura 4. Carcinoma Lobulillar infiltrante tipo clásico. Las células neoplásicas presentan núcleos redondeados, con micronucleólo, e infiltran estroma formando hileras.

es de 1 a 3 años mayor que el promedio de las pacientes con carcinoma ductal infiltrante, con una edad media entre 45 y 56 años. Algunos autores han descrito una alta multicentricidad y bilateralidad para esta neoplasia pero otros estudios no han confirmado esto (19) (20) (21) (22) (23) (24). Se ha detectado un aumento de la incidencia de este tipo de tumor en pacientes de más de 50 años, probablemente debido al uso de terapia de reemplazo hormonal (25) (26). En la mamografía estos tumores se presentan frecuentemente como una

distorsión arquitectural, y exhiben microcalcificaciones con menor frecuencia que el carcinoma ductal infiltrante (27). Macroscópicamente este tumor cuando no forma nódulos, es de difícil identificación. Microscópicamente, el carcinoma lobulillar infiltrante de tipo clásico está constituido por células relativamente pequeñas, de núcleo redondeado, con micronucleolo; el citoplasma es escaso, con una luz intracitoplasmática ocasional que luce como una vacuola (28). Las células se disponen en filas que infiltran el estroma; muchas de ellas se disponen concéntricamente alrededor de ductos y de vasos sanguíneos. Las mitosis son muy escasas. El estroma tumoral con muy escasa reacción desmoplásica (ver figura 4). Existen otras variantes histológicas del carcinoma lobulillar infiltrante: entre ellas la sólida, la alveolar y la pleomórfica. En las dos primeras, las células son similares a las de la variante clásica y se disponen en cúmulos sólidos y en grupos globulares respectivamente. La variedad pleomórfica tiene la misma arquitectura que la variante clásica, pero las células que lo conforman presentan más atipia y pleomorfismo (29) (30). Puede presentar diferenciación apocrina. Existe además la llamada variante túbulo-lobulillar, en la cual se observa una mezcla de túbulos neoplásicos con células neoplásicas infiltrando en hileras.

Alrededor del 5 % de los carcinomas infiltrantes de la mama presentan características mixtas entre carcinoma ductal y lobulillar (31). El carcinoma lobulillar infiltrante presenta positividad para receptores de estrógenos en un 70 a 95 % de los casos, positividad para receptores de progesterona en un 60-70 % (ver figura 5). La excepción es el carcinoma lobulillar de tipo

pleomórfico, en donde solo un 10 % de los casos son positivos a los receptores de estrógenos. Solo en un 10 % o menos de los casos se aprecia positividad para *cerbB2*. En el 80 a 100 % de los casos de esta neoplasia, se observa una pérdida completa de la expresión de la *e-caderina*, siendo esta una característica muy útil en el diagnóstico diferencial de este tumor (ver figura 6).

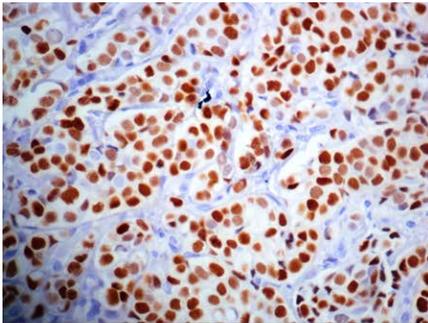


Figura 5. Carcinoma Lobulillar sólido rico en receptores de Estrógenos. Inmunotinción positiva en casi todos los núcleos con anticuerpos anti-receptores de Estrógenos.

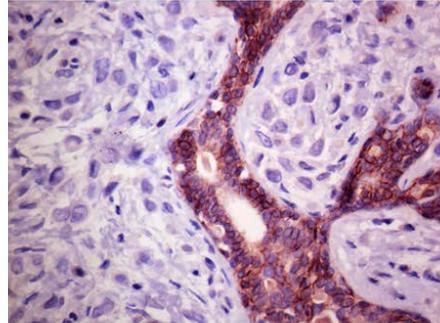


Figura 6. Carcinoma Lobulillar infiltrante. Inmunotinción con *E.caderina*. Se observa ausencia de positividad de la misma en células tumorales. Nótese en el centro, la positividad en membrana citoplásmica de las células de un túbulo mamario normal, atrapado en la neoplasia.

Las metástasis de carcinoma lobulillar infiltrante en ganglios axilares pudieran pasar desapercibidas debido a la citología de estas lesiones, especialmente cuando las metástasis están constituidas por escasas células. El CLI tiene preferencias para metastatizar a hueso, tracto gastrointestinal, tracto genital, meninges y membranas serosas; mientras que el carcinoma ductal infiltrante da metástasis más frecuentes al pulmón. En cuanto al pronóstico, comparado con el de las pacientes con carcinoma ductal infiltrante, hay estudios que apoyan un mejor comportamiento para el carcinoma lobulillar, mientras que en otros estudios no se aprecia ninguna diferencia (1) (32) (33). La alteración genética más frecuente en el CLI es la inactivación de la *e-caderina*, debido a mutación somática del gen *CDH1*, pérdida de heterocigosidad, y metilación del promotor (1). En un estudio que incluyó 127 CLI, el análisis genético encontró pérdidas de *CDH1* and *PTEN*, activación de *AKT*, y mutaciones en *TBX3* y *FOXA1* (34 A). La mayor parte de éstos tumores son de tipo Luminal A, según la clasificación molecular, pero también existen casos tipos Luminal B, tipo Her2, y tipo Basal (34) (35).

Carcinoma mucinoso

El carcinoma mucinoso, también llamado carcinoma coloide, se caracteriza por una proliferación de células epiteliales neoplásicas con poca atipia, inmersas en lagos de mucina (1). Representa alrededor del 2 % de los carcinomas mamarios infiltrantes. La edad promedio de las pacientes afectadas es de 60 años. Se presenta como un nódulo palpable; a la mamografía es un nódulo lobulado, circunscrito, con lo cual hay que diferenciarlo de una lesión benigna. Microscópicamente es un nódulo blando, de bordes definidos, y de aspecto mucoide. Microscópicamente está conformado por grupos de células uniformes, pequeñas, con poca atipia, y escaso citoplasma, dispuestas en grupos de tamaño heterogéneos irregulares, esféricos, papilares y tubulares, inmersas en lagos de mucina (ver figura 7).

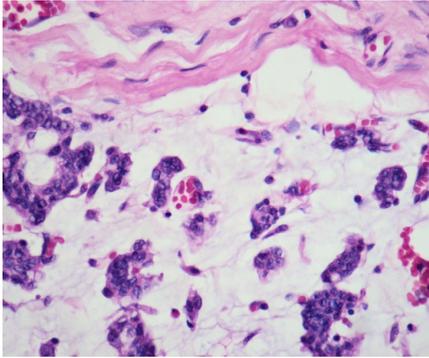


Figura 7. Carcinoma mucinoso. Grupos de células neoplásicas, de bajo grado nuclear, inmersos en lagos de mucina la cual se aprecia de color azulado muy tenue.

Las mitosis y microcalcificaciones son poco frecuentes. Esta morfología se denomina Tipo A. Se puede ver un componente de carcinoma ductal *in situ* en el 30 a 75 % de los casos, generalmente de bajo grado nuclear. Puede existir en forma pura, cuando está compuesto por 90 % o más de carcinoma mucinoso o puede estar asociado a otros tipos de carcinomas infiltrantes, siendo el carcinoma de tipo no especial, el más frecuente. Una proporción de estas neoplasias, el carcinoma mucinoso Tipo B, en el cual se observan grupos celulares grandes, presenta diferenciación neuroendocrina, demostrable con la tinción de Grimelius o con anticuerpos para cromogranina y sinaptofisina. Generalmente, presenta receptores de estrógenos (RE), en un 90 % o más de los casos, y receptores de progesterona (RP) en un 68 %. Se ha reportado positividad para *cerbB2* en menos de un 5 % de los carcinomas mucinosos puros. En cuanto al pronóstico, los carcinomas mucinosos de tipo puro tienen un pronóstico favorable, con una supervivencia a los 10 años de 80 al 100 %.

Las pacientes con carcinomas mucinosos de tipo puro tienen mejor comportamiento que los de tipo mixto, estos se asocian a baja tasa de recurrencia

local y a distancia; la tasa de supervivencia a los 10 años es de 80 % a 100 %. Los carcinomas mucinosos de tipo mixto tienen peor pronóstico y mayor incidencia de metástasis axilares, comparados con los primeros (1) (2) (3) (4) (5) (36) (37) (38) (39) (40) (41) (42) (43).

Carcinoma tubular

Es un tipo especial de carcinoma infiltrante constituido por túbulos neoplásicos bien diferenciados, con luces abiertas, revestidos por una sola capa de células. La cantidad de túbulos requerida para el diagnóstico de esta entidad debe estar entre el 75 y 100 % de todo el tumor. Este tumor representa menos del 2 % de los carcinomas infiltrantes de la mama. En la mamografía, estas lesiones son de aspecto espiculado.

Se presenta en edades comprendidas entre los 24 y 92 años. Macroscópicamente, generalmente es una lesión pequeña —2 cm o menos—, indurada, blanquecina y espiculada. Microscópicamente, el tumor está constituido en su mayor parte —por lo menos 90 %— por túbulos de luces abiertas revestidos por una sola hilera de células neoplásicas. Los túbulos son de contorno ovoide o redondeado, con uno o ambos extremos que terminan en punta aguda. Las células que revisten los túbulos son pequeñas y regulares, con escasa atipia y raras mitosis; estas en algunos casos exhiben decapitación apocrina. El estroma intertubular es denso (ver figura 8). Pueden estar presentes microcalcificaciones intraluminales y/o estromales. En la mayor parte de los casos, se puede observar carcinoma ductal *in situ* asociado, de tipo cribiforme o micropapilar, dotado de núcleos de bajo grado. Además puede verse carcinoma lobulillar *in situ* y atipia epitelial plana. El diagnóstico dife-

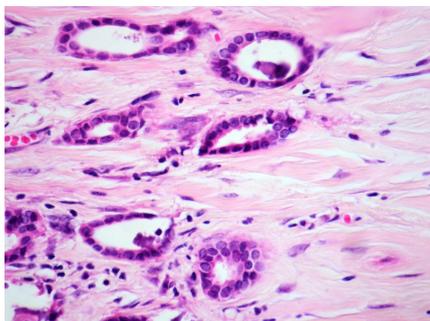


Figura 8. Carcinoma tubular. Neoplasia constituida en casi su totalidad por células muy poco atípicas, las cuales se disponen en túbulos de extremos aguzados.

rencial se debe hacer con la adenosis esclerosante, la cual presenta arquitectura lobulocéntrica, compresión y distorsión de glándulas, células mioepiteliales y membrana basal integra identificables; estas últimas estructuras no están presentes en el carcinoma tubular. Otro diagnóstico diferencial es con la adenosis microglandular, en la cual los túbulos son más redondeados que los del carcinoma y frecuentemente contienen una secreción densa intraluminal. Este carcinoma es típicamente

positivo para los receptores de estrógenos y de progesterona, y negativo para *cerbB2*, *EGFR*, *P-caderina*, *p53* y para keratinas de alto peso molecular. El pronóstico para este tipo de tumor es excelente; con recurrencias y metástasis axilares raras. Esta entidad pertenece al grupo Luminal A, de la clasificación molecular de los carcinomas mamarios (1) (2) (3) (4) (5) (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50) (51) (52) (53).

Carcinoma cribiforme infiltrante

Es un carcinoma invasor cuyas células se disponen a formar estructuras cribiformes. Representa menos del 3 % de todos los carcinomas infiltrantes. La edad de las pacientes afectadas está entre 53 y 58 años. Radiológicamente, es de forma espiculada, con microcalcificaciones. Puede ser multifocal. Microscópicamente, el tumor está conformado en su mayor parte (90 %) por islotes de células pequeñas con mínima atipia y mitosis, dispuestas a formar cribas. El estroma es desmoplásico. Se asocia con carcinoma *in situ* de tipo cribiforme en el 80 % de los casos y presenta positividad para receptores de estrógenos en el 100 %. El diagnóstico diferencial debe establecerse principalmente con el carcinoma ductal *in situ* de tipo cribiforme y con el carcinoma adenoideo quístico. El carcinoma cribiforme infiltrante tiene un excelente pronóstico, con una sobrevida a los 10 años de 90 a 100% (20). Es de tipo Luminal A y comparte características genéticas con el carcinoma tubular (1) (2) (4) (5) (54) (55).

Carcinoma con características medulares

Esta denominación incluida en la 4ª edición de la Clasificación de los Tumores de la Mama de la OMS, abarca los llamados carcinomas medulares, los carcinomas medulares atípicos y los carcinomas infiltrantes de Tipo No Especial con características medulares (1).

Es un carcinoma infiltrante bien circunscrito, constituido por grupos de células con acentuada atipia, sin formación de túbulos, escaso estroma y con un acompañante linfoplasmocítico prominente (2). Constituye del 1 al 7 % de todos los carcinomas infiltrantes de la mama. La edad de las pacientes afectadas está entre 45 y 52 años. En las imágenes, se aprecia de forma ovoide, bien delimitada, circunscrita. Al examen macroscópico, se presenta como una lesión redondeada, de bordes definidos, blanda, amarillo-blancuecina o grisácea, con ocasionales focos de hemorragia y necrosis. Histológicamente, está conformado por células epiteliales grandes con acentuada atipia, dispuestas en grupos, sin formación de túbulos, con abundantes

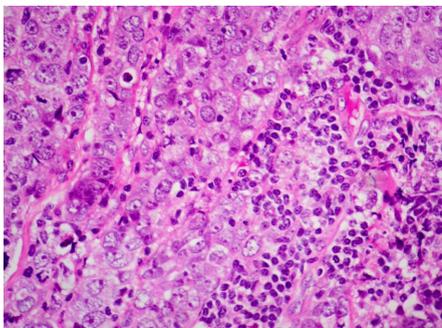


Figura 9. Carcinoma medular. Grupos de células atípicas, de aspecto sincitial, con componente linfoplasmocitario abundante.

mitosis, de bordes citoplasmáticos poco definidos, lo que le da un aspecto de sincitio en más del 75 % del tumor. El estroma intratumoral es escaso, con un abundante infiltrado de linfocitos y plasmocitos. El borde de la neoplasia es bien definido (ver figura 9). Los carcinomas medulares son en su mayor parte aneuploides y con una alta tasa de replicación celular. Típicamente son negativos para receptores de estrógenos y tienden a ser *cerbB2* negativos, mientras que expresan de forma variable keratinas

5/6, actina musculo-liso específica, P-caderina y P53. El infiltrado linfoide de estos tumores está constituido predominantemente por linfocitos T CD3+ y linfocitos citotóxicos CD8+.

Una gran proporción de estos tumores son del tipo basal en la clasificación molecular de carcinomas mamarios. Un 13 % de las pacientes con carcinomas mamarios con características medulares puede presentar mutaciones en el BRCA1.

Este tipo de carcinoma se considera de mejor pronóstico que el carcinoma ductal infiltrante, con una supervivencia de las pacientes a los 10 años entre 50 y 90 %; sin embargo, la baja reproducibilidad en el diagnóstico de este histotipo ha conducido a tratarlos como carcinomas triple-negativos. Menos del 10 % de los casos de carcinoma medular presentan metástasis en ganglios axilares (1) (2) (4) (5) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63).

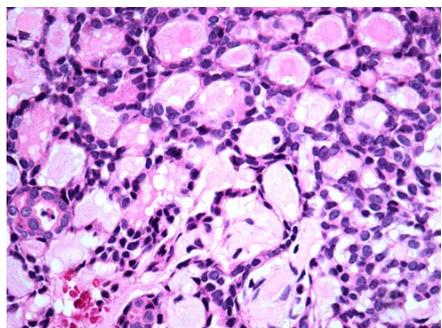


Figura 10. Carcinoma Adenoideo-Quístico. Grupos de células dispuestas en estructuras de aspecto cribiforme.

Carcinoma adenoideo quístico

Es un carcinoma invasor de bajo potencial agresivo, histológicamente similar al de las glándulas salivales. Representa alrededor del 0,1 de los carcinomas de la mama. Macroscópicamente es bien circunscrito, rosado,

grisáceo, con áreas microquísticas. Alrededor de la mitad de los casos se encuentra en la zona subareolar. Histológicamente, se asemeja a su homónimo ubicado en glándulas salivales, pulmón y cuello uterino (ver figura 10).

Microscópicamente se pueden apreciar tres tipos de arquitectura en este tumor: trabecular-tubular, cribiforme y sólida. En todos los casos está conformado por dos tipos de células: una basaloide, con escaso citoplasma, núcleo redondeado con micro nucléolo, la cual constituye el grueso de la lesión y que delimita los espacios cribosos. El otro tipo de células delimita los espacios glandulares verdaderos, tienen citoplasma eosinófilo, núcleo redondeado y positivo a la citoqueratina 7. Con las inmunotinciones para laminina y colágeno IV, se pueden identificar los espacios estromales. Este tipo de carcinoma puede verse asociado a adenomioepitelioma y al carcinoma adenoescamoso de bajo grado (64). El diagnóstico diferencial debe establecerse con la esferulosis colagenosa y con el carcinoma cribiforme. Los receptores de estrógenos, receptores de progesterona y *CerbB2* son negativos en el carcinoma adenoideo quístico. Este tumor presenta una traslocación cromosómica t (6) (9) (q22-23; p23-24) la cual lleva a la formación de un gen de fusión *MYB-NFIB*. Este es un tumor maligno de buen pronóstico, con recurrencias locales y raras metástasis en ganglios axilares. Las metástasis a distancia se presentan más frecuentemente en pulmón (1) (2) (4) (5) (64) (65) (66) (67) (68).

Carcinoma de células acinares

Es un tumor muy raro. Se presenta en mujeres entre 35 y 80 años. Microscópicamente es una proliferación de células dispuestas en cordones sólidos, grupos microquísticos y microglandulares. Las células que lo conforman presentan un citoplasma granular, anfofilico o eosinofílico, o citoplasma “claro”. Los núcleos son ovoides con un nucléolo. Este tumor es positivo para anti-amilasa, lisozima, quimotripsina, EMA y S100, y GCDFP-15 (1) (2) (4) (5).

Carcinoma papilar invasor

Comprenden menos del 1 % de todos los carcinomas invasores predominantemente en mujeres posmenopáusicas. En la mamografía se observa cómo una densidad nodular que puede ser múltiple y lobulada, e hipoeoica. Macroscópicamente puede ser circunscrito. En la microscopía, se observa una formación de papilas delicadas, con áreas sólidas. Las células neoplásicas exhiben un núcleo con atipias de leves a moderadas, con un citoplasma anfófilo o eosinófilo, que puede tener decapitación apocrina. El estroma tumoral es escaso. En la mayor parte de los casos se asocia a carcinoma ductal

in situ, usualmente de tipo papilar. En un tercio de los casos está presente la invasión linfática. Generalmente es positivo para receptores de estrógenos y de progesterona y negativo a la sobreexpresión de CerbB2 (1) (2) (4) (5).

Carcinoma micropapilar invasor

Es un carcinoma raro en su forma pura. Representa menos del 2 % de todos los tipos de carcinomas infiltrantes. Puede verse en forma combinada en 3 a 6 % de los otros tipos de carcinomas infiltrantes. Se presenta en el mismo grupo etario que el carcinoma ductal infiltrante. Las metástasis axilares están presentes al momento del diagnóstico en el 70 % de los casos.

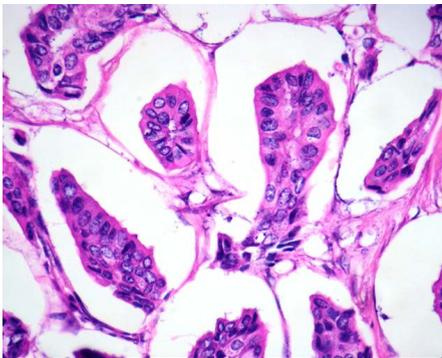


Figura 11. Carcinoma Micropapilar Invasor. Grupos de células neoplásicas de forma papilar, rodeadas por un espacio pseudovascular.

Microscópicamente, el tumor está constituido por agregados de células tumorales moderados por un espacio vacío desprovisto de endotelio de la retracción del estroma que lo rodea. Los agregados pueden tener una luz pequeña. Los núcleos de las células tumorales presentan atipias moderadas, muy escasas mitosis, sin necrosis ni acompañante linfocitario. Los tumores de este tipo pueden ser puros, o ser un componente de un carcinoma ductal infiltrante de tipo usual (ver figura 11).

Se puede identificar émbolos tumorales en hasta el 60 % de los casos, y frecuentemente estos presentan, así como las metástasis, el mismo aspecto morfológico que el tumor primario. El pronóstico de este tipo de carcinoma no difiere del CDI en estudios de análisis de múltiples variables (3) (67) (68) (69).

La mayor parte de estos tumores son receptores de estrógenos positivos, receptores de progesterona positivos; el cerbB2 es variable. Según la clasificación molecular, estas neoplasias entran en las categorías Luminal A y Luminal B (1) (2) (4) (5) (35) (69) (70) (71).

Carcinoma con diferenciación apocrina

Es un carcinoma invasor cuyas células presentan características de células apocrinas. La diferenciación apocrina puede verse en carcinomas

infiltrantes de tipo No Especial como también en carcinomas tubulares, lobulillares, micropapilares y de tipo medular, además de poderse presentar en carcinomas in situ de tipos lobulillar y ductal (1). Presenta dos tipos de células: las células tipo “A” con un citoplasma repleto de gránulos PAS positivos, diastasa resistentes. Los núcleos son vesiculosos con nucléolos prominentes o hipercromáticos. Las células tipo “B” exhiben abundante citoplasma finamente vacuolizado, con núcleo similar al del tipo “A”. Los carcinomas compuestos exclusivamente por células de este tipo, pueden ser confundidos por una lesión inflamatoria rica en histiocitos. Estos carcinomas presentan positividad para GCDFP-15 —Gross cystic disease fluid protein (15)— y usualmente negatividad para receptores de estrógenos y de progesterona y Her2 variable. La sobrevida en los pacientes con estos tumores no difiere de las que presentan CITNE (1) (2) (4) (5) (72) (73).

Carcinoma metaplásico

Es un grupo heterólogo de carcinomas infiltrantes caracterizados por una diferenciación del epitelio neoplásico en un componente maligno de células escamosas o mesenquimáticas entre las cuales pueden ocurrir células fusiformes, condroides, óseas o rabdomioides. Estos tumores pueden presentarse como una mezcla de adenocarcinoma y elementos heterólogos o estar constituidos únicamente por estos últimos. Constituyen menos del 0,2 al 5 % de todos los carcinomas infiltrantes. La edad promedio y la forma de presentación son similares al del carcinoma infiltrante de Tipo No Especial. En la mamografía estos carcinomas se presentan como imágenes bien definidas. Macroscópicamente son lesiones blanquecinas, induradas, bien delimitadas; puede haber degeneración quística, especialmente el Carcinoma de Células Escamosas Metaplásico (1) (5).

Este grupo comprende:

1. Carcinoma adenoescamoso de bajo grado.
2. Carcinoma metaplásico tipo fibromatosis.
3. Carcinoma de células escamosas.
4. Carcinoma de células fusiformes.
5. Carcinomas con diferenciación mesenquimática:
 - a. Diferenciación condroide.
 - b. Diferenciación ósea.
 - c. Otros tipos de diferenciación mesenquimática.
6. Carcinoma mioepitelial.

1. Carcinoma adenoescamoso de bajo grado

Este carcinoma exhibe túbulos y glándulas bien formadas, pequeñas, con nidos sólidos de células escamosas, en un fondo de células fusiformes. Esta entidad se ha asociado a lesiones proliferativas esclerosadas y a adenomioepitelioma.

2. Carcinoma metaplásico tipo fibromatosis

Caracterizado por células fusiformes poco atípicas, de núcleos alargados y citoplasma levemente eosinófilo, dispuestas en fascículos y con colagenización estromal variable. Presenta además grupos de células de aspecto más epitelioides, y puede haber diferenciación escamosa. La lesión presenta bordes infiltrativos. Este tumor es P63 positivo en la mayor parte de los casos.

3. Carcinoma de células escamosas

Se presentan más frecuentemente como una lesión quística revestida por células escamosas atípicas, las cuales infiltran el estroma adyacente en forma de cordones y nidos. Se acompañan de abundante infiltrado inflamatorio (ver figura 12). La variante acantolítica de este tumor se caracteriza por espacios irregulares revestidos por células escamosas atípicas, dando lugar a un aspecto pseudoangiomatoso, por lo que debe diferenciarse de un angiosarcoma.

4. Carcinoma de células fusiformes

Se caracterizan por células fusiformes atípicas, con arquitectura en fascículos de tipo estoriforme. El citoplasma puede ser elongado, fusiforme. El núcleo es pleomórfico. Se acompañan de infiltrado inflamatorio linfocítico.

5. Carcinomas con diferenciación mesenquimática

Están compuestos por elementos mesenquimáticos condroides, oseos, rabdomioides, etc. con áreas carcinomatosas en forma de túbulos, grupos sólidos, o con diferenciación

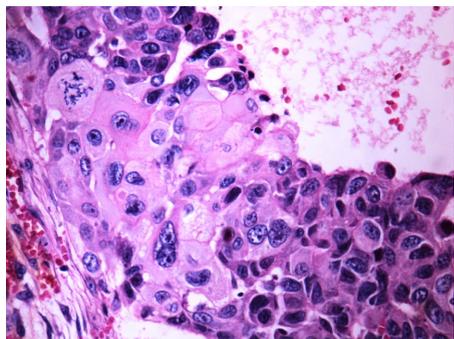


Figura 12. Carcinoma con metaplasia escamosa. Grupo de células epiteliales neoplásicas tipo carcinoma ductal, en continuidad con un grupo de células epiteliales con diferenciación escamosa.

escamosa. El componente mesenquimático puede ser bien diferenciado o con franca anaplasia. Este tipo de tumores requiere un muestreo extenso para demostrar la presencia del componente epitelial (ver figuras 13 y 14).

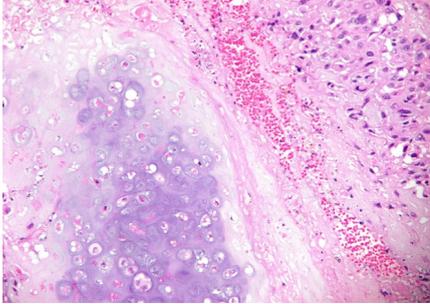


Figura 13. Carcinoma formador de matriz condroide. Carcinoma infiltrante que presenta foco de cartilago atípico (a la izquierda de la ilustración).

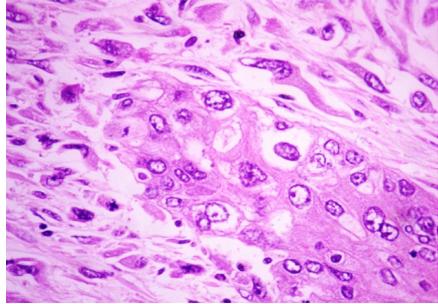


Figura 14 Carcinoma metaplásico tipo epitelial/mesenquimal. Islote de carcinoma rodeado por células malignas de aspecto mesenquimático.

Más del 90 % de estos tumores son negativos a los receptores de estrógenos, de progestágenos y Her2. Pueden expresar citokeratina 5/6, citokeratina 14 y EGFR por técnicas de inmunohistoquímica. La identificación de las células epiteliales neoplásicas en los carcinomas metaplásicos, requiere el empleo de más de un marcador, ellas son positivas a la citoqueratina de amplio espectro (AE1/3), CK5/6, Citokeratina 14 y 34Be12. Las queratinas de bajo peso molecular son negativas.

Estos tumores se agrupan en la categoría de tipo basal, según el perfil genético basado en *microarrays*. Los tumores con metaplasia de células fusiformes, caen en un subgrupo llamado bajos en Claudina (*Claudin-low*), en el cual las células que los constituyen tiene características epitelial a mesenquimáticas.

Las metástasis axilares en estos tumores son menos frecuentes que en los carcinomas de Tipo No especial de similar tamaño y gradación. Las metástasis a distancia pueden ser encontradas en ausencia de metástasis axilares y afectan el cerebro y pulmones. Existe evidencia de que los subtipos carcinoma tipo fibromatosis y el adenoescamoso de bajo grado, pueden tener mejor pronóstico que otros tipos de carcinomas metaplásicos (1) (5) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87).

Carcinoma rico en lípidos

Es un tipo de carcinoma infiltrante en el cual más del 90 % de las células constitutivas muestran abundantes lípidos neutros en el citoplasma. Constituye menos del 1 % de todos los carcinomas invasores. Histológicamente, es un carcinoma invasor grado 3 en la mayor parte de los casos, con células neoplásicas de citoplasma claro, vacuolizado, de aspecto espumoso, sin mucinas. Es importante diferenciarlo de los carcinomas de tipo rico en glucógeno, del carcinoma histiocitoide, el carcinoma secretor, carcinoma de células en anillo de sello, el carcinoma mioepitelial, el carcinoma renal metastásico, necrosis grasa, mastitis xantogranulomatosa, y cambios por quimioterapia (1) (88).

Carcinoma secretor

Es un carcinoma invasor con arquitectura microquística y tubular, compuesto por células que producen secreción intra y extracelular. Es un tumor muy raro con un 0,15 % de todos los carcinomas. Se puede ver tanto en pacientes femeninos como masculinos, en adultos y niños. Macroscópicamente son tumores bien delimitados, blanquecinos. Microscópicamente se observan como nódulos constituidos por células de citoplasma granular o pálido, espumoso, que se disponen en forma de estructuras microquísticas, sólidas y tubulares. Los núcleos son ovoides con un micro nucléolo. El citoplasma tiene una vacuola en la cual se aprecia secreción PAS+, diastasa resistente. No se observan mitosis ni focos de necrosis. Este tumor es positivo para EMA, citoqueratina 8 y 18, CD 117, lactoalbúmina y S100. Los receptores de estrógenos, progesterona, Her2 y p63 son negativos. Una característica de este tumor es su asociación con una translocación t(12)(15) la cual da origen a un gen de fusión ETV6-NTRK3. Este tumor presenta un pronóstico favorable en pacientes jóvenes pero en mayores puede ser más agresivo. Se puede ver metástasis axilares en el 15 % de los pacientes (1) (2) (89) (90).

Carcinoma oncocítico

Es un carcinoma infiltrante constituido por células oncocíticas en más del 70 % del mismo. Son tumores circunscritos. Los oncocitos son células de amplio citoplasma repleto de gránulos eosinófilos, con núcleos redondeados y nucléolo evidente. Las mitosis son raras. Son positivos a receptores de estrógenos y progesterona hasta en un 75 %, a HER2 en un 25 % de los casos.

El diagnóstico diferencial debe ser establecido con el carcinoma apocrino, el carcinoma neuroendocrino y lesiones mioepiteliales oncocíticas (1) (2) (91) (92).

Carcinoma con características neuroendocrinas

Es un grupo de carcinomas invasores con características morfológicas similares a los tumores neuroendocrinos del poco diferenciado de pulmón y del tracto gastrointestinal. Constituyen menos del 1 % de todos los carcinomas invasores.

En este grupo se encuentran:

1. El tumor neuroendocrino bien diferenciado: consiste en nidos sólidos y trabéculas de células fusiformes o poliédricas separados por un estroma fibrovascular. Generalmente son de bajo grado.
2. El carcinoma neuroendocrino poco diferenciado/carcinoma de células pequeñas: Similar al tumor observado en pulmón. Son células pequeñas de núcleo hiper cromático y escaso citoplasma, mitosis y focos de necrosis. Se disponen en grupos de aspecto infiltrativo.
3. Carcinoma invasor con diferenciación neuroendocrina: Hasta un 30% de los carcinomas invasores de la mama presentan diferenciación neuroendocrina cuando se analizan por métodos inmunohistoquímicos e histoquímicos. El carcinoma Mucinoso de tipo hiper celular y el carcinoma solido papilar, presentan muy frecuentemente diferenciación neuroendocrina.

La expresión de cromogranina y sinaptofisinas son características de este tipo de neoplasias. La mayor parte de estos tumores, cuando son bien diferenciados, expresan receptores de estrógenos y progesterona. La variante de células pequeñas es enolasa positiva. Estos tumores presentan gránulos argirófilos con la técnica de Grimelius (1) (2) (4) (5) (93) (94) (95).

Carcinoma rico en glucógeno

Es un carcinoma infiltrante en el cual más del 90 % del mismo está conformado por células de citoplasma claro rico en glucógeno. Conforman menos del 2 % de todos los carcinomas invasores de la mama. El aspecto histológico es el de un carcinoma lobulillar, medular, ductal cuyas células constituyentes presentan un citoplasma claro, con gránulos PAS+ en su interior, que desaparecen tras digestión con diastasa. Los núcleos de estas células son hiper cromáticos con nucléolo prominente. El diagnóstico diferencial

debe establecerse con las variedades de carcinomas ricos en lípidos, histiocitoide, adenomioepitelioma, hidradenoma de células claras, y carcinoma metastático. Presenta un comportamiento más agresivo que el carcinoma ductal infiltrante (1) (2) (96) (97) (98).

Carcinoma sebáceo

Es un carcinoma infiltrante de la mama extremadamente raro que presenta diferenciación sebácea en por lo menos el 50 % del tumor. Las células neoplásicas se presentan con un citoplasma finamente vacuolizado, de núcleos redondeados. Alrededor de las primeras, se disponen otro tipo de células más pequeñas, ovoides, de citoplasma eosinófilo. Pueden verse mitosis en cantidades variables. El diagnóstico diferencial se hace con carcinomas apocrinos con células sebocrinas y con carcinomas ricos en lípidos (1) (99).

Carcinoma inflamatorio

Es una forma rara y muy agresiva de carcinoma, con una presentación que se atribuye a la obstrucción linfática tumoral que origina. La edad de presentación de este carcinoma es similar a la edad de las pacientes afectadas por carcinoma ductal infiltrante. Su frecuencia varía entre 1 a 10 %. Se dice que su incidencia es mayor en la población afrodescendiente y menor en la asiática. Clínicamente se presenta como una zona de enrojecimiento, calor, induración, y piel de naranja en la mama; esta puede estar difusamente endurecida, ocasionalmente se añade la presencia de un nódulo mal definido. La biopsia de la piel cercana a la lesión exhibe émbolos de carcinoma mamario en los linfáticos y dilatación de los mismos. Histológicamente el carcinoma infiltrante generalmente es de tipo ductal, grado 3. Presentan una baja tasa de positividad a los receptores de estrógenos, el HER2 es positivo en un 40 % de los casos. Expresan P53, sialomucinas MUC1 y fuertemente E-caderina. La clasificación molecular pone a estos tumores en el subtipo basal o en el HER2. El uso de la quimioterapia neoadyuvante ha llevado la supervivencia de 25 a 50 % a los cinco años; sin embargo, esta es peor que en las pacientes con carcinomas no inflamatorios (1) (2) (100) (101) (102) (103) (104) (105).

Bibliografía

1. Lahkani S, Schnitt EI, al e. WHO Classification of Tumors of the Breast. 4th ed. Lyon: IARC Press; 2012.

2. Rosen PP. Rosen's Breast Pathology. 4th ed.: Lippincott.Williams and Wilkins; 2014.
3. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B, al e. The pathology of invasive breast cancer. A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). *Cancer*. 1975;(36): p. 1-85.
4. Azzopardi JG. Problems in Breast Pathology. Classification of Primary Breast Carcinoma Philadelphia: WB Saunders; 1979.
5. Tavassoli FA. Pathology of the Breast Stanford: Appleton and Lange; 1998.
6. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;(19): p. 403-410.
7. Robbins P, Pinder S, De Klerk N, Dawkins H, al e. Histological grading of breast carcinomas: a study of interobserver agreement. *Hum Pathol*. 1995;(26): p. 873-879.
8. Silver T, Tavassoli FA. Pleomorphic carcinoma of the breast: clinico-pathologic analysis of 26 cases of an unusual high grade phenotype of ductal carcinoma. *Histopathology*. 2000;(36): p. 505-514.
9. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast: V. Metaplastic carcinoma with osteoclastic giant cells. *Hum Pathol*. 1990;(21): p. 1142-1150.
10. Iacocca MV, Maia DM. Bilateral infiltrating lobular carcinoma of the breast with osteoclast-like giant cells. *Breast J*. 2001;; p. 60-65.
11. Herrington CS, Tarin D, Buley I, Athanasou N. Osteosarcomatous differentiation in carcinoma of the breast: a case of metaplastic carcinoma with osteoclasts and osteoclast-like giant cells. *Histopathology*. 1994;(24): p. 282-285.
12. Gjerdrum LM, Lauridsen MC, Sørensen FB. Breast carcinoma with osteoclast-like giant cells: morphological and ultrastructural studies of a case with review of the literature. *The Breast*. 2010;(10): p. 231-236.
13. Sheth NA, Saruiya JN, Ranadive KJ, Sheth AR. Ectopic production of human chorionic gonadotrophin by human breast tumors. *Br J Cancer*. 1974;(30): p. 566-570.

14. Saigo PE, Rosen PP. Mammary carcinoma with choriocarcinomatous features. *Am J Surg Pathol.* 1981;(5): p. 773-778.
15. Nobutawa B, Fujii H, Hirai S, Kumasaka T, al e. Breast carcinoma diverging to aberrant melanocytic differentiation: a case report with histopathologic and loss of heterozygosity analysis. *Am J Surg Pathol.* 1999;(23): p. 1280-1287.
16. Padmore RF, Lara JF, Ackerman DJ, Gales T, al e. Primary combined malignant melanoma and ductal carcinoma of the breast. A report of two cases. *Cancer.* 1996;(78): p. 2515-2525.
17. Silverman EM, Oberman HA. Metastatic neoplasms in the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1974;(138): p. 26-28.
18. Bendic A, Bozic M, Durdov MG. Metaplastic breast carcinoma with melanocytic differentiation. *Pathol Int.* 2009;(59): p. 676-680.
19. Martínez V, Azzopardi JG. Invasive lobular carcinoma of the breast: incidence and variants. *Histopathology.* 1979;(3): p. 467-488.
20. Ellis IO, Galea M, Broughton N, Locker A, al e. Pathological prognostic factors in breast cancer. II. Histological type. Relationship with survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology.* 1992; 20(6): p. 479-489.
21. Sastre-Garau X, Jouve M, Asselain B, Vicent-Salomon A, al e. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. Clinicopathologic analysis of 975 cases with reference to data on conservative therapy and metastatic patterns. *Cancer.* 1996;(77): p. 113-120.
22. Dixon JM, Anderson TJ, Page DL, al e. Infiltrating lobular carcinoma of the breast. *Histopathology.* 1982;(6): p. 149-161.
23. DiCostanzo D, Rosen PP, Gareen I, al e. Prognosis in infiltrating lobular carcinoma: An analysis of "classical" and variant tumors. *Am J Surg Pathol.* 1990;(14): p. 12-23.
24. Toikkanen S, Pylkanen L, Joensuu H. Invasive lobular carcinoma of the breast has better short- and long- term survival than invasive ductal carcinoma. *Br J Cancer.* 1997;(76): p. 1234-1240.
25. Li CI, Anderson BO, Porter P, Holt SK, al e. Changing incidence rate of invasive lobular carcinoma among older women. *Cancer.* 2000;(88): p. 2561-2569.

26. O'Connor IF, Shembekar MV, Shousha S. Breast carcinoma developing in patients on hormone replacement therapy: a histological and immunohistological study. *J Clin Pathol.* 1998;(51): p. 935-938.
27. Winchester DJ, Chang HR, Graves TA, Menck HR, al e. A comparative analysis of lobular and ductal carcinoma of the breast: presentation, treatment and outcomes. *J Am Coll Surg.* 1998;(186): p. 416-422.
28. Battifora H. Intracytoplasmic lumina in breast carcinoma. *Arch Pathol.* 1975;(99): p. 614-617.
29. Eusebi V, Magalhaes F, Azzopardi JG. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: An aggressive tumor showing apocrine differentiation. *Hum Pathol.* 1992;(23): p. 655-662.
30. Bentz JS, Yassa N, Clayton F. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: Clinicopathologic features of 12 cases. *Mod Pathol.* 1998;(11): p. 814-822.
31. Fisher ER, Gregorio ER, Redmond C, Fisher B. Tubulolobular invasive breast cancer: a variant of lobular invasive cancer. *Hum Pathol.* 1977;(9): p. 679-683.
32. Arpino G, Bardou VJ, Clark GM, Elledge RM. Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.* 2004;(6): p. 149-156.
33. Orvieto E, Maiorano E, Bottiglieri L, Maisonneuve P, al e. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast: results of an analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer.* 2008;(113): p. 1511-1520.
34. Ciriello G, Gatz ML, Rehan , Akbani , al e. Comprehensive Molecular Portraits of Invasive Lobular Breast Cancer. *Cell.* 2015;(163): p. 506-519.
35. Weigelt B, Horlings H, Kreike B. Refinement of breast cancer classification by molecular characterization of histological special types. *J Pathol.* 2008;(216): p. 141-150.
36. Rasmussen BB, Rose C, Thorpe SM, Andersen KW, Hou-Jensen K. Argrophilic cells in 202 human mucinous breast carcinomas. Relation to histopathologic and clinical factors. *Am J Clin Pathol.* 1985; 84(6): p. 737-740.

37. Capella C, Eusebi V, Mann B, Azzopardi JG. Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast. *Histopathology*. 1980; 4(6): p. 613-630.
38. Scopsi L, Andreola S, Pilotti S, Bufalino R, Baldini MT, Testori A, et al. Mucinous carcinoma of the breast. A clinicopathologic, histochemical, and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol*. 1994; 18(7): p. 702-711.
39. Toikkanen S, Kujari H. Pure and mixed mucinous carcinomas of the breast: a clinicopathologic analysis of 61 cases with long-term follow-up. *Hum Pathol*. 1989; 20(8): p. 758-764.
40. Rosen PP, Wang TY. Colloid carcinoma of the breast. Analysis of 64 patients with long term follow-up. *Am J Clin Pathol*. 1980;(73): p. 304.
41. Komaki K, Sakamoto G, Sugano H, Morimoto T, Monden Y. Mucinous carcinoma of the breast in Japan. A prognostic analysis based on morphologic features. *Cancer*. 1988; 61(5): p. 989-996.
42. Diab SG, Clarck GM, Osborne CK, Libby A, al e. Tumor Characteristics and Clinical Outcome of Tubular and Mucinous Breast Carcinomas. *J Clin Oncol*. 1999;(17): p. 1442-1448.
43. Norris HJ, Taylor HB. Prognosis of mucinous (gelatinous) carcinoma of the breast. *Cancer*. 1966;(18): p. 879-885.
44. Patchefsky AS, Shaber GS, Schwartz GF, Feig SA, al e. The pathology of breast cancer detected by mass population screening. *Cancer*. 1977;(40): p. 1659-1670.
45. Carstens PH, Huvos AG, Foote FW, Ashikari R. Tubular carcinoma of the breast: a clinicopathologic study of 35 cases. *Am J Clin Pathol*. 1972;(58): p. 231-238.
46. Parl FF, Richardson LD. The histologic and biologic spectrum of tubular carcinoma of the breast. *Hum Pathol*. 1983;(14): p. 694-698.
47. Rosen PP. Columnar cell hyperplasia is associated with lobular carcinoma in situ and tubular carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1999;(23): p. 1561.
48. Abdel-Fatah TM, Powe DW, Hodi Z, al e. High frequency of coexistence of columnar cell lesions, lobular neoplasia, and low grade ductal carcinoma in situ with invasive tubular carcinoma and invasive lobular carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;(31): p. 417-426.

49. Fasano M, Vamvakas E, Delgado Y, al e. Tubular carcinoma of the breast: Immunohistochemical and DNA flow cytometric profile. *Breast J.* 1999;(5): p. 252-255.
50. Oakley GJ, Tubbs RR, Crowe J, al e. HER-2 amplification in tubular carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol.* 2006;(126): p. 55-59.
51. Carstens PH, Greenberg RA, Francis D, al e. Tubular carcinoma of the breast. A long term follow-up. *Histopathology.* 1985;(9): p. 271-280.
52. Winchester DJ, Sahin AA, Tucker SL, al e. Tubular carcinoma of the breast. Predicting axillary nodal metastases and recurrence. *Ann Surg.* 1996;(223): p. 342-347.
53. Peters GN, Wolff M, Haagensen CD. Tubular carcinoma of the breast. Clinical pathologic correlations based on 100 cases. *Ann Surg.* 1981;(193): p. 138-149.
54. Venable JG, Schwartz AM, Silverberg SG. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast: A distinctive clinicopathologic entity. *Hum Pathol.* 1990;(21): p. 333-338.
55. Marzullo F, Zito FA, Marzullo A, al e. Infiltrating cribriform carcinoma of the breast. A clinico-pathologic and immunohistochemical study of 5 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1996;(17): p. 228231.
56. Cook DL, Weaver DL. Comparison of DNA content, S-phase fraction, and survival between medullary and ductal carcinoma of the breast. *Am J Clin Pathol.* 1995;(104): p. 17-22.
57. Jensen V, Jensen ML, Kiaer H, Andersen J, al e. MIB-1 expression in breast carcinomas with medullary features. An immunohistological study including correlations with p53 and bcl-2. *Virchows Arch.* 1977;(431): p. 125-130.
58. Jensen ML, Kiaer H, Melsen F. Medullary breast carcinoma vs. poorly differentiated ductal carcinoma: an immunohistochemical study with keratin 19 and oestrogen receptor staining. *Histopathology.* 1996;(29): p. 241-245.
59. Soomro S, Shousha S, Taylor P, Shepard HM, Feldmann M. *cerbB2* expression in different histological types of invasive breast carcinoma. *J Clin Pathol.* 1991;(44): p. 211-214.

60. Guo X, Fan Y, Lang R, Gu F, Chen L, Cui L, et al. Tumor infiltrating lymphocytes differ in invasive micropapillary carcinoma and medullary carcinoma of breast. *Mod Pathol.* 2008; 21(9): p. 1101-1107.
61. Maier WP, Rosemond P, Goldman LI, Kaplan GF, Tyson RR. A ten year study of medullary carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet.* 1977;(144): p. 695-698.
62. Pedersen L, Zedeler K, Holck S, Schiodt T, al e. Medullary carcinoma of the breast. Prevalence and prognostic importance of classical risk factors in breast cancer. *Eur J Cancer.* 1995;(31 A): p. 2289-2295.
63. Fisher ER, Kenny JP, Sass R, Dimitrov NV, al e. Medullary cancer of the breast revisited. *Breast Cancer Res Treat.* 1990;(16): p. 215-229.
64. Lamovec J, Us-Krasovec M, Zidar A, Kljun A. Adenoid cystic carcinoma of the breast: a histologic, cytologic, and immunohistochemical study. *Semin Diagn Pathol.* 1989;(6): p. 153-164.
65. Rosen PP. Adenoid cystic carcinoma of the breast. A morphologically heterogeneous neoplasm. *Pathol Annu.* 1989;(Pt. 2): p. 237-254.
66. Ro JY, Silva EG, Gallagher HS. Adenoid cystic carcinoma of the breast. *Hum Pathol.* 1987;(18): p. 1276-1281.
67. Wetterskog D, López-García MA, Lambros MB. Adenoid cystic carcinomas constitute a genomically distinct subgroup of triple-negative and basal-like breast cancers. *J Pathol.* 2012; 226(1): p. 84-96.
68. Fisher ER, Palekar AS, Redmond C, Barton B, Fisher B. Pathological findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (protocol No 4). VI Invasive papillary cancer. *Am J Clin Pathol.* 1980;(73): p. 313-322.
69. Luna-More S, Gonzalez B, Acedo C, Rodrigo I, Luna C. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasive mammary carcinoma. *Pathol Res Practice.* 1994;(190): p. 668-674.
70. Nassar H, Wallis T, Andea A, Dey J, al e. Clinicopathologic analysis of invasive micropapillary differentiation in breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2001;(14): p. 836-841.
71. Paterakos M, Watkin WG, Edgerton SM, Moore DH, Thor AD. Invasive micropapillary carcinoma of the breast: a prognostic study. *Hum Pathol.* 1999;(30): p. 1459-1463.

72. Frable WJ, Kay S. Carcinoma of the breast: Histologic and clinical features of apocrine tumors. *Cancer*. 1968;(21): p. 756-763.
73. Selim AG, Wells CA. Immunohistochemical localization of androgen receptor in apocrine metaplasia and apocrine adenosis of the breast: relation to estrogen and progesterone receptors. *J Clin Pathol*. 1999;(52): p. 838-841.
74. Davis WG, Hennessy B, Babiera G, et al. Metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast with absent or minimal overt invasive carcinomatous component: a misnomer. *Am J Surg Pathol*. 2005; 29(11): p. 1456-1463.
75. Eggers JW, Chesney TM. Squamous cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic analysis of eight cases and review of the literature. *Hum Pathol*. 1984;(15): p. 526-531.
76. Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinoma of the breast. IV. Squamous cell carcinoma of ductal origin. *Cancer*. 1990;(65): p. 272-276.
77. Gersell DJ, Katzenstein AL. Spindle cell carcinoma of the breast. A clinicopathologic and ultrastructural study. *Hum Pathol*. 1981;(12): p. 550-561.
78. Gobbi H, Simpson JF, Borowsky A, et al. Metaplastic breast tumors with a dominant fibromatosis-like phenotype have a high risk of local recurrence. *Cancer*. 1999;(85): p. 2170-2182.
79. Eusebi V, Lamovec J, Cattani MC, et al. Acantholytic variant of squamous cell carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol*. 1986;(10): p. 855-861.
80. Reis-Filho JS, Milanezi F, Steele D. Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology*. 2006; 49(1): p. 10-21.
81. Dunne B, Lee AH, Pinder SE, Bell JA, Ellis IO. An immunohistochemical study of metaplastic spindle cell carcinoma, phyllodes tumor and fibromatosis of the breast. *Hum Pathol*. 2003; 34(10): p. 1009-1015.
82. Weigelt B, Kreike B, Reis-Filho JS. Metaplastic breast carcinomas are basal-like breast cancers: a genomic profiling analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2009; 117(2): p. 273-280.
83. Prat A, Parker JS, Karginova O, et al. Phenotypic and molecular characterization of the claudin-low intrinsic subtype of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2010; 12(5): p. R68.

84. Pitts WC, Rojas VA, Gaffey MJ, Rouse RV, et al. Carcinomas with metaplasia and sarcomas of the breast. *Am J Clin Pathol.* 1991; 95(5): p. 623-632.
85. Hastrup N, Sehested M. High-grade mucoepidermoid carcinoma of the breast. *High-grade mucoepidermoid carcinoma of the breast.* 1985;(9): p. 887-892.
86. Luchtrath H, Moll R. Mucoepidermoid mammary carcinoma. Immunohistochemical and biochemical analyses of intermediate filaments. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989;(416): p. 105-113.
87. Van Hoesen KH, Drudis T, Kranor ML, Erlandson RA, Rosen PP. Low-grade adenosquamous carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 32 cases with ultrastructural analysis. *Am J Surg Pathol.* 1993;(17): p. 248-258.
88. Ramos CV, Taylor HB. Lipid-rich carcinoma of the breast. A clinicopathologic analysis of 13 examples. *Cancer.* 1974;(33): p. 812-819.
89. Oberman HA, Stephens PJ. Carcinoma of the breast in childhood. *Cancer.* 1972;(30): p. 420-474.
90. Rosen PP, Cranor ML. Secretory carcinoma of the breast. *Arch Pathol Lab Med.* 1991;(115): p. 141-144.
91. Damiani S, Dina R, Eusebi V. Eosinophilic and granular cell tumors of the breast. *Semin Diagn Pathol.* 1999;(16): p. 117-125.
92. Damiani S, Eusebi V, Losi L, D'Adda T, Rosai J. Oncocytic carcinoma (malignant oncocytoma) of the breast. *Am J Surg Pathol.* 1998;(22): p. 221-230.
93. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Gugliotta P, Bussolati G. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinomas of aged women. *Mod Pathol.* 2001;(14): p. 768-776.
94. Sapino A, Righi L, Cassoni P, Papotti M, Pietribiasi F, Bussolati G. Expression of the neuroendocrine phenotype in carcinomas of the breast. *Semin Diagn Pathol.* 2000;(17): p. 127-137.
95. Shin SJ, DeLellis RA, Ying L, Rosen PP. Small cell carcinoma of the breast: a clinicopathologic and immunohistochemical study of nine patients. *Am J Surg Pathol.* 2000;(24): p. 1231-1238.

96. Dina R, Eusebi V. Clear cell tumors of the breast. *Semin Diagn Pathol.* 1997;(14): p. 175-182.
97. Hayes MM, Seidman JD, Ashton MA. Glycogen-rich clear cell carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol.* 1995;(19): p. 904-911.
98. Fisher ER, Tavares J, Bulatao IS, al e. Glycogen-rich, clear cell breast cancer: With comments concerning other clear cell variants. *Hum Pathol.* 1985;(16): p. 1085-1090.
99. Varga Z, Kolb SA, Fleury R, Buckhard R, Caduff R. Sebaceous carcinoma of the breast. *Pathol Int.* 2000;(50): p. 63-66.
100. Levine PH, Steinhorn SC, Ries LG, al e. Inflammatory breast cancer: the experience of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. *J Natl Cancer Inst.* 1985;(74): p. 291-297.
101. Chang S, Parker SL, Pham T. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: The surveillance, epidemiology, and end results program of the National Cancer Institute, 1975-1992. *Cancer.* 1998;(82): p. 2366-2372.
102. Charpin C, Bounier P, Khouzami A, al e. Inflammatory breast carcinoma: An immunohistochemical study using monoclonal anti-pHER-2/neu, pS2, cathepsin, ER and PR. *Anticancer Res.* 1992;(12): p. 591-598.
103. Turpin E, Bieche I, Bertheau P, al e. Increased incidence of ERBB2 overexpression and TP53 mutation in inflammatory breast cancer. *Oncogene.* 2002;(21): p. 7593-7597.
104. Hennessy BT, González-Angulo AM, Hortobagyi GN, al e. Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. *Cancer.* 2006;(106): p. 1000-1006.
105. Van den Eynden GG, Van der Auwera S, Van Laere C, al e. Validation of a Tissue Microarray to Study Differential Protein Expression in Inflammatory and Non-Inflammatory Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2004; 85(1): p. 13-22.

CAPÍTULO XXIII
EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER
DE LA GLÁNDULA MAMARIA EN VENEZUELA

LUIS G. CAPOTE NEGRÍN

Introducción

El cáncer de glándula mamaria constituye una de las neoplasias más frecuentes en el mundo, alcanzando la primera posición entre los diagnósticos de cáncer en países desarrollados y la quinta en las regiones en vías de desarrollo. En *Globocan* (1), la publicación sobre estadísticas de cáncer en el mundo, se estima en 1.670.000 casos nuevos y 465.000 las defunciones por esta patología en el año 2012; por lo tanto, es razonable considerar que para 2017 se pueden haber diagnosticado algo más de 1.900.000 y superado las 750.000 defunciones, ubicándose en el primer lugar de mortalidad por cáncer en mujeres en la mayoría de los países menos desarrollados, mientras que en gran parte de los países con mayor desarrollo continuaría en el segundo lugar, detrás del cáncer de pulmón. Algo más del 50 % de los casos ocurren en el mundo desarrollado y la diferencia entre las tasas de incidencia para regiones de alto riesgo como Norteamérica y Europa occidental, en comparación con las regiones de bajo riesgo tal como Asia y África (2), varían hasta cuatro veces; sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento en las tasas de incidencia y mortalidad en países de bajo riesgo (ver gráficos 1 y 2).

INCIDENCIA DE CÁNCER DE GLÁNDULA MAMARIA EN EL MUNDO

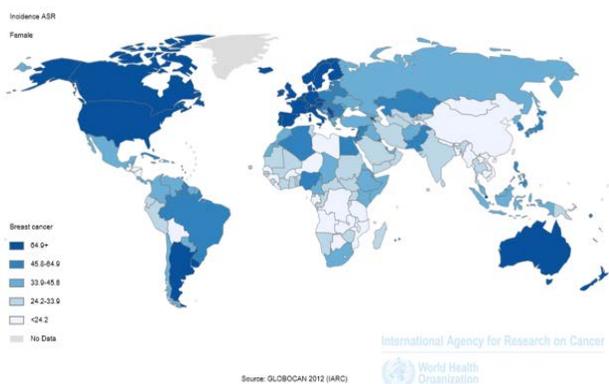


Gráfico 1.

MORTALIDAD POR CÁNCER DE GLÁNDULA MAMARIA EN EL MUNDO

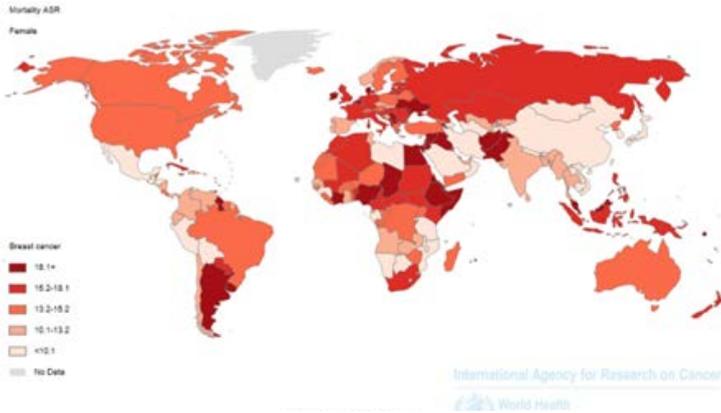


Gráfico 2.

En Venezuela el cáncer de glándula mamaria ocupa la primera posición entre las causas de muerte por cáncer en mujeres desde 2009, año en el cual superó al cáncer de cuello uterino, que por mucho tiempo fue el predominante. En el 2017, las predicciones del Registro Central de Cáncer estimaron en 6.350 el número de casos diagnosticados.

Magnitud del problema en Venezuela

En las tablas 1 y 3 podemos observar, tal como fue señalado en la introducción, que en Venezuela el cáncer de glándula mamaria ocupa la primera posición entre las causas de muerte, así como en la incidencia de cáncer en mujeres. La magnitud de esta patología en el país ha alcanzado tal relevancia, que se sitúa en la quinta posición entre las causas de mortalidad específicas en mujeres, como se observa en la tabla 2. El año 2014, como se presenta en la tabla 3, el número de casos estimados fue 5.170 y la tasa de incidencia estandarizada 33,98 x 100.000 mujeres/año, lo cual nos ubica entre los países de riesgo intermedio para esta patología. Las tasas acumulativas que miden el riesgo porcentual de tener cáncer de glándula mamaria si se alcanza la edad de 74 años son de 12,5 % en Norteamérica, mientras en Venezuela alcanzan un 4 %; lo que nos da una proporción de un cáncer de mama por cada ocho mujeres en Norteamérica o uno por cada 25 mujeres en Venezuela. Este es, no obstante, un riesgo promedio y podría incrementarse o disminuirse en una mujer, de acuerdo a la presencia o no del resto de factores que analizaremos posteriormente.

PATOLOGÍA MAMARIA

Tabla 1. Cáncer: Mortalidad por las 15 primeras localizaciones, mujeres. Venezuela. Año 2014.

LOCALIZACIONES	TOTAL	GRUPOS DE EDAD EN AÑOS								T.Cr.	T.Es	T.Ac74	%
		< 15	15 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	> 75				
TOTAL	12.010	144	151	408	944	1.928	2.723	2.538	3.174	79,74	76,94	8,35	100,00
GLÁNDULA MAMARIA	2.204	0	6	71	225	498	564	414	426	14,63	14,29	1,59	18,35
CUELLO UTERINO *	1.738	0	10	114	300	394	377	277	266	11,54	11,18	1,20	14,47
BRONQUIOS y PULMONES	1.457	0	5	8	34	191	395	401	423	9,67	9,49	1,13	12,13
COLON, RECTO y ANO	934	0	7	16	49	106	228	198	330	6,20	5,89	0,62	7,78
ESTÓMAGO	726	0	6	23	45	105	132	147	268	4,82	4,49	0,45	6,04
PÁNCREAS	529	0	1	4	9	67	108	149	191	3,51	3,36	0,38	4,40
OVARIO	502	1	11	14	42	112	118	112	92	3,33	3,29	0,38	4,18
HÍGADO	423	3	5	9	19	33	82	116	156	2,81	2,67	0,30	3,52
LEUCEMIAS	409	78	35	33	35	37	55	44	92	2,72	2,64	0,21	3,41
CUERPO DEL ÚTERO *	327	0	1	14	24	58	64	71	95	2,17	2,08	0,23	2,72
ENCÉFALO, MENINGES y OTROS SNC	287	20	10	25	18	43	67	53	51	1,91	1,87	0,20	2,39
LINFOMAS NO HODGKIN	281	5	8	15	19	29	70	73	62	1,87	1,84	0,22	2,34
OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS DE PIEL	170	2	0	4	7	12	21	26	98	1,13	0,97	0,08	1,42
RIÑÓN	168	4	2	3	5	26	49	40	39	1,12	1,10	0,13	1,40
VESÍCULA BILIAR y VÍAS BIL. EXTRAHEP	166	0	1	2	3	12	47	50	51	1,10	1,09	0,13	1,38
OTRAS LOCALIZACIONES	1.689	31	43	53	110	205	346	367	534	11,21	10,68	1,12	14,06

Tasas Cr.: Tasas crudas por 100.000 mujeres. Tasa Est.: Tasas estandarizadas según Pob. Mundial de Segi LGCN

T.Ac74.: Riesgo porcentual de morir por cáncer, si se alcanzan los 74 años de edad, calculado según procedimiento de Day.

Fuente: MPPS. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2018.

Tabla 2. Doce primeras causas específicas de mortalidad en mujeres. Venezuela. Año 2014.

CAUSAS ESPECÍFICAS	Nº MUERTES	PORCENTAJE
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO (I21)	9.097	14,12%
DIABETES MELLITUS. (E10-E14)	6.673	10,36%
ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES. (I60-I69)	5.779	8,97%
NEUMONÍAS (J12-J18)	2.214	3,44%
TUMOR MALIGNO DE LA MAMA (C50)	2.204	3,42%
ENFERMEDAD CARDÍACA HIPERTENSIVA (I11)	2.062	3,20%
ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (J44)	2.013	3,12%
TUMOR MALIGNO DEL CUELLO DEL ÚTERO (C53)*	1.738	2,70%
ENFERMEDAD ISQUÉMICA CRÓNICA DEL CORAZÓN (I25)	1.699	2,64%
AFECCIONES RES. Y CARDIOV. DEL PER. PERINATAL (P20-P29)	1.495	2,32%
TUMOR MALIGNO DE LOS BRONQUIOS Y DEL PULMÓN (C34)	1.457	2,26%
ACCIDENTES DE TRÁFICO DE VEHÍCULOS DE MOTOR (V01-V89)	1.143	1,77%
OTRAS CAUSAS DE MUERTE	26.850	41,68%
TOTAL	64.424	100,00%

Fuente: anuario de mortalidad 2013 (tabla 8) LGCN

La observación de la tendencia de la tasa de mortalidad ajustada por edad en Venezuela los últimos 50 años muestra un aumento lento pero sostenido que ha llegado a duplicar la tasa (ver gráfico 3). Una tendencia parecida ha ocurrido con las tasas de incidencia, que solo puede ser constatada a partir de 1990, por falta de datos suficientes.

Gráfico 3

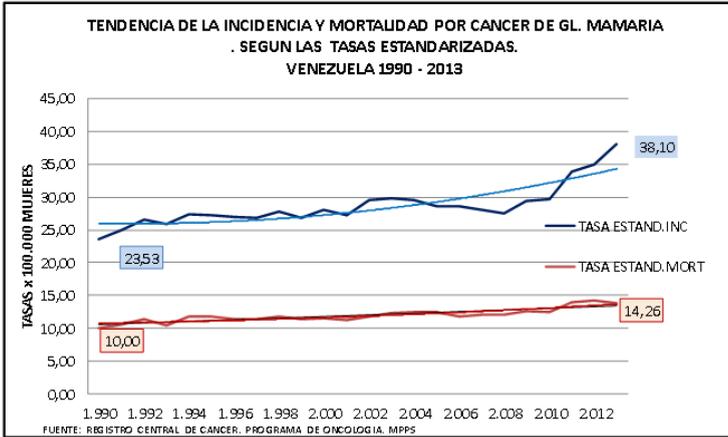
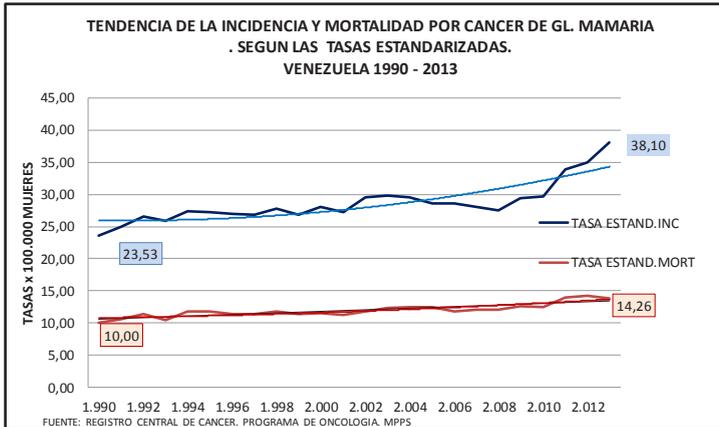


Gráfico 4



En el gráfico 4 se ve que ha ocurrido un aumento continuo, aunque moderado, y la tasa estandarizada de incidencia aumentó mucho más que la mortalidad, 2,6 vs 1,8 interanual, respectivamente. La tasa de incidencia se incrementó en aproximadamente 0,4 % por año al pasar de 23,3 en 1990 a 38,2 en el 2013.

PATOLOGÍA MAMARIA

En países con registros de cáncer con el tiempo necesario para evaluar la tendencia de la incidencia, se ha podido observar que las tasas de mortalidad se han mantenido estables; mientras que las de incidencia se han duplicado en los últimos 50 años. La razón para este aumento no es solo atribuible a una mejoría en la calidad del diagnóstico, al encontrarse un mayor número de casos en etapa precoz o a tratamientos más eficaces y racionales, sino sobre todo a un verdadero incremento en los factores de riesgo (3).

Tabla 3. Cáncer: Incidencia por las 15 primeras localizaciones, mujeres. Venezuela. Año 2014.

LOCALIZACIONES	TOTAL	GRUPOS DE EDAD EN AÑOS								T.Cr.	T.Es	T.Ac74	%
		< 15	15 - 24	25 - 34	35 - 44	45 - 54	55 - 64	65 - 74	> 75				
TOTAL	22.039	677	546	1.686	3.339	5.078	5.056	3.462	2.195	146,33	144,59	15,76	100,00
GLÁNDULA MAMARIA	5.170	0	20	253	946	1.542	1.313	712	384	34,33	33,98	3,76	23,46
CUELLO UTERINO	3.899	0	63	675	1.091	1.027	597	317	129	25,89	24,69	2,48	17,69
COLON, RECTO, ANO y URS.	1.832	2	18	77	216	362	433	435	289	12,16	12,05	1,43	8,31
PULMÓN	1.669	0	0	21	78	404	597	400	169	11,08	11,34	1,45	7,57
CUERPO DEL ÚTERO	997	0	5	46	117	236	282	217	94	6,62	6,64	0,80	4,52
ESTÓMAGO	862	0	9	51	100	143	233	180	146	5,72	5,63	0,66	3,91
OVARIO	817	25	74	94	112	206	171	96	39	5,42	5,34	0,56	3,71
LEUCEMIAS	753	263	80	57	72	84	61	82	54	5,00	5,17	0,42	3,42
PÁNCREAS	521	0	1	6	35	88	161	129	101	3,46	3,47	0,42	2,36
HÍGADO y VÍAS BIL. INTRAHEP.	510	37	15	22	31	90	84	114	117	3,39	3,32	0,35	2,31
LINFOMAS NO HODGKIN	494	25	33	45	48	75	132	73	63	3,28	3,27	0,35	2,24
ENCÉFALO y OTROS SNC	417	102	35	48	46	67	46	42	31	2,77	2,78	0,24	1,89
RIÑÓN	385	43	10	17	33	87	100	70	25	2,56	2,66	0,29	1,75
VEJIGA	367	0	0	2	32	68	81	78	106	2,44	2,32	0,26	1,67
GLÁNDULA TIROIDES	336	3	21	58	83	81	54	27	9	2,23	2,15	0,21	1,52
OTRAS LOCALIZACIONES	3.010	177	162	214	299	518	711	490	439	19,98	19,77	2,09	13,66

Tasas Cr. : Tasas crudas por 100.000 Hembras. Tasa Est.: Tasas estandarizadas según Pob. Mundial de Segi LGCN

T.Ac74.: Riesgo porcentual de morir por cáncer, si se alcanzan los 74 años de edad, calculado según procedimiento de Day.

Nota: Se excluyeron otras neoplasias malignas de piel, diferentes de melanomas cutáneos, porque las estimaciones no son confiables.

Fuente: MPPS. Programa de Oncología. Registro Central de Cáncer. Venezuela 2017.

En el gráfico 5 se presenta la situación comparativa de la tendencia de la mortalidad desde 1930 a 1985 en Estados Unidos. Tal como puede observarse en la curva, hay un ascenso moderado desde 1930 hasta 1940 y desde entonces se encuentra en una tendencia estable. La incidencia en Norteamérica sí ha mostrado un aumento importante hasta el año 2003 y desde entonces ha disminuido un 1,9 % interanual. Esto puede atribuirse a que ha mejorado el pronóstico gracias a la pesquisa con mamografía que permite que un porcentaje alto de los casos se descubran en etapa precoz y sobre todo a que ha sido evidente el adelanto en las modalidades de tratamiento. Sin embargo, como puede verse en el gráfico 6, la caída de la tasa ha sido en la población blanca, mientras se ha mantenido casi estable en la población afrodescendiente (4).

Gráfico 5.

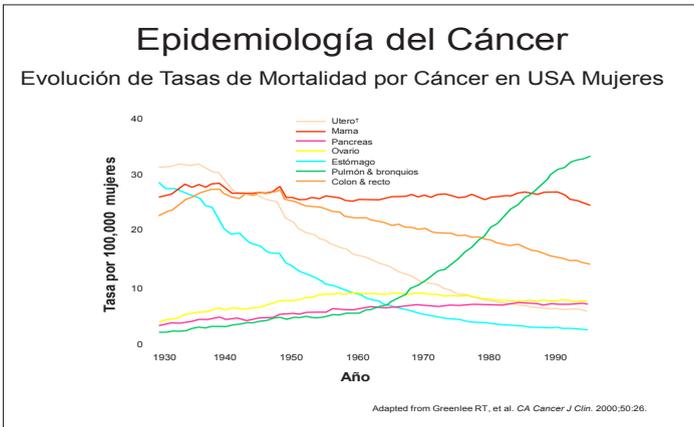
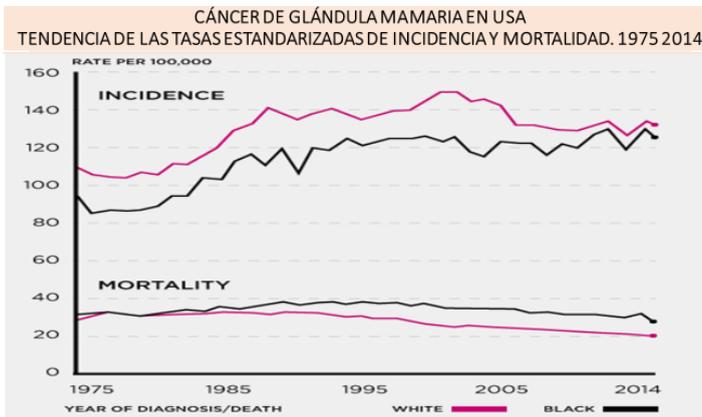


Gráfico 6.



Source: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014, 2018 [57]

La tendencia en Venezuela se presenta en el gráfico 3 en lo referente a la mortalidad, que ha mostrado un aumento importante y sostenido desde la década de los años ochenta, mientras que en el gráfico 5 mostramos lo ocurrido en EE. UU.

Factores de riesgo

La evaluación epidemiológica de numerosas series de casos de cáncer de glándula mamaria, ha permitido asociar la probabilidad de desarrollar este cáncer con la presencia de ciertas variables que han sido denominadas factores de riesgo. En la tabla 4 se presenta una lista de estos factores y su posible importancia y mantenemos el modelo de factores de riesgo de Jenifer Kesley de 1977 ya que ha sufrido pocos cambios (5). El análisis de estos factores le otorga importancia en estrategias de control del cáncer. Sin embargo, con la excepción de la edad mayor de 40 años y los antecedentes familiares de cáncer de mama, el resto de los factores solo se presentan en una proporción menor del 30% de los casos.

Tabla 4. Factores de riesgo para Cáncer de Glándula Mamaria en mujeres.

FACTORES	RIESGO ALTO	RIESGO BAJO
Edad*	>40 años	<30 años
Regiones geográficas	Norteamérica Europa Nor-Oc.	Asia, África, América Latina
Clase socioeconómica	Alta	Baja
Lugar de residencia	Urbano	Rural
Edad del primer embarazo a término	>30 años	<20 años
Antec. De castración quirúrgica	No	Sí
Constitucion (postmenopáusica)	Obesa	Delgada
Edad de la menarquía	Precoz	Tardía
Edad de la menopausia	Tardía	Precoz
Hist. Fam. De cáncer de gl. Mamaria		
A) premenopáusica (bilateral)*	Sí	No
B) premenopáusica (unilateral)*	Sí	No
Hist. Personal de enf. Fibroquística	Sí	No
Hist. Personal de cáncer (ovario o endometrio)	Sí	No
Hist. Personal de irradiación del tórax	Sí	No

* Riesgo Relativo >4

LGCN

Fuente: Kelsey J. L. Breast Cancer epidemiology. Cancer Research. Oct. 1988.

a- Sexo

El cáncer de glándula mamaria, fundamentalmente por las características de desarrollo de este órgano y los factores hormonales, es predominantemente una patología del sexo femenino; sin embargo, se presentan casos

en varones que alcanzan hasta un 1 % de la mortalidad por este cáncer. En Venezuela, de acuerdo a los registros de mortalidad del período 1990-2014, de un total de 30.131 defunciones por cáncer mamario, 234 correspondieron a varones, lo cual representa el 0,78 %, como puede observarse en la tabla 5.

Tabla 5. Cáncer de Glándula Mamaria: Distribución porcentual por sexo, de la mortalidad. Venezuela 1990-2014

AÑOS	MUJERES	%	VARONES	%
1990	654	99,39	4	0,61
1991	703	99,29	5	0,71
1992	777	99,87	1	0,13
1993	744	99,73	2	0,27
1994	865	98,63	12	1,37
1995	907	99,89	1	0,11
1996	916	99,46	5	0,54
1997	948	98,85	11	1,15
1998	1.014	98,26	18	1,74
1999	1.019	98,93	11	1,07
2000	1.107	99,28	8	0,72
2001	1.116	99,47	6	0,53
2002	1.222	99,43	7	0,57
2003	1.320	99,47	7	0,53
2004	1.375	99,13	12	0,87
2005	1.425	98,89	16	1,11
2006	1.415	98,95	15	1,05
2007	1.447	98,84	17	1,16
2008	1.511	99,41	9	0,59
2009	1.643	99,04	16	0,96
2010	1.697	98,49	26	1,51
2011	1.942	99,59	8	0,41
2012	2.067	99,47	11	0,53
2013	2.063	99,42	12	0,58
2014	2.204	99,42	12	0,58
TOTAL	29.897	99,22	234	0,78

Fuente: Registro Central de Cáncer. Prog. Oncología. MPPS LGCN

b- Antecedentes familiares o personales de cáncer mamario

La mayoría de los estudios epidemiológicos han demostrado un aumento considerable del riesgo —R.R mayor de 4— cuando se tienen antecedentes familiares de este cáncer, en especial si se trata de parientes en primer grado de consanguinidad y en edades premenopáusicas o es del tipo bilateral (5). En caso de múltiples parientes, el riesgo esperado puede aumentar de 5 a 9 veces (6).

El antecedente personal de cáncer de mama duplica el riesgo de presentarlo en la glándula restante. También antecedentes personales de cáncer de ovario o endometrio incrementan el riesgo.

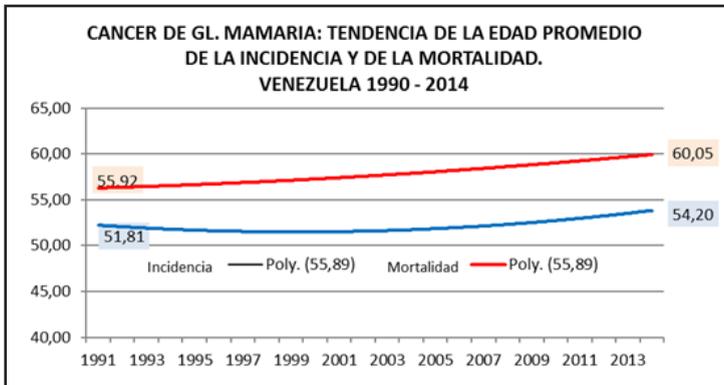
c- Antecedentes de enfermedad mamaria benigna

Numerosos estudios otorgan importancia a enfermedades mamarias previas como factor de riesgo; especialmente, en el caso de mujeres con hiperplasia ductal atípica este aumento puede alcanzar hasta cinco veces el riesgo esperado (7).

Distribución por grupos de edad

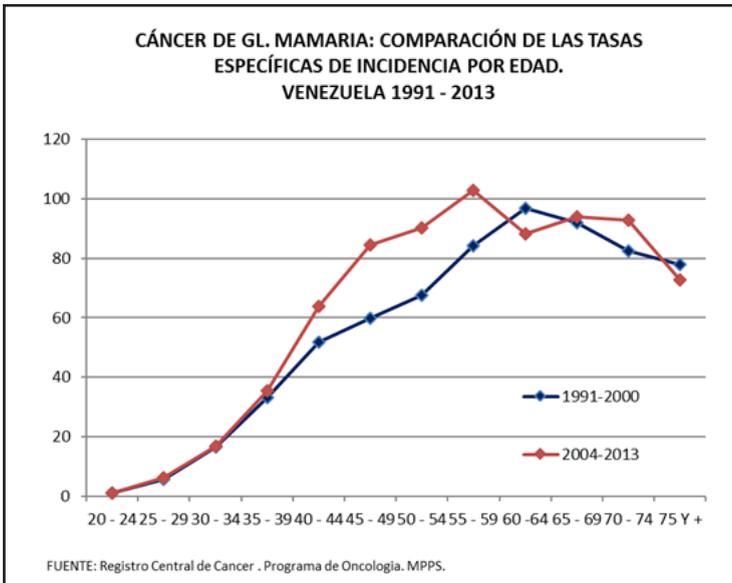
La edad constituye la principal variable marcadora para considerar el riesgo de sufrir cáncer de mama, aunque por supuesto no vulnerable. Se observan patrones de distribución por edad bastante parecidos en casi todas las regiones del mundo. Su ocurrencia es muy rara antes de los 20 años y a partir de los 30 años comienza un ascenso progresivo en la tasa por grupos de edad específicos hasta poco después de la menopausia, cuando comienza a declinar.

Gráfico 7



En la recopilación individualizada de un promedio de 1.000 casos de cáncer de glándula mamaria por año, que se efectúa en el Registro Central de Cáncer del Programa de Oncología del Ministerio del Poder Popular para la Salud, la edad promedio observada ha ido aumentando moderadamente, pasó de 56 en la década de los años noventa a 59 en la actualidad y la mortalidad pasó de 51 a 54 años, lo cual puede verse en el gráfico 7.

Gráfico 8



El gráfico 8 muestra la comparación de las curvas de tasas específicas por grupos de edad, para dos series, una de 1991-1999 con 9.857 casos y la otra del 2004 al 2013 con 15.738 casos. Se observa que las dos curvas son bastante similares hasta la clase de los 35-39 años, a partir de la cual hay un aumento moderado en la tasa de incidencia para la serie 2004-2013 que alcanza las mayores diferencias en la clase de 55-99 años y cae por debajo de la serie del 91-99 en el grupo 60-64, para luego mantenerse por encima hasta el grupo mayor de 75. El interés de este gráfico está en que demuestra que, en Venezuela, no hay un aumento real de la tasa de incidencia en mujeres menores de 30 años, contrariamente a la opinión de algunos especialistas que, basados en la observación clínica pero sin fundamento epidemiológico, manifiestan su preocupación por el aumento del cáncer de mama en mujeres muy jóvenes. Esa observación es solo un efecto del aumento de población, porque ahora tenemos casi el doble de mujeres entre 25 y 35 años,

a diferencia de hace 15 años. Esto reafirma la necesidad de usar la comparación de las tasas específicas por edad y no los porcentajes, como el indicador determinante para apreciar si se están presentando cambios de ocurrencia por edad en patologías crónicas.

Distribución geográfica

Las variaciones en las tasas de mortalidad e incidencia en distintas regiones del mundo y aún en áreas de un mismo país, han dado origen a una distribución característica de los distintos tipos de cáncer; esto se ha denominado la “geografía del cáncer”. La explicación de estas variaciones por efecto de condiciones étnicas, ha sido rechazada por los estudios en poblaciones migrantes; se trata, por lo tanto, de un fenómeno explicable por diferente grado de exposición a factores de riesgo en las diversas regiones del mundo.

La observación de la distribución de tasas de incidencia entre áreas urbanas y rurales ha mostrado, en varios estudios tal como el de Hirayama en Japón, un predominio en zonas metropolitanas, seguido de áreas suburbanas y en tercer término, las regiones rurales. Resultados parecidos han sido señalados en estudios en Alemania, Francia, Rumania, Suiza y Australia; mientras que en Inglaterra y Gales, Parkin no encontró tal diferencia (8).

En Venezuela, como podemos apreciar en los gráficos 9 y 10, se muestra la distribución geográfica del cáncer de glándula mamaria en el país y, como es lógico, al mirar el gráfico 9, los estados más poblados ocupan las primeras posiciones en cifras absolutas; sin embargo, al medir el riesgo por el indicador apropiado, que es la tasa de incidencia estandarizada, observamos que las mayores tasas de incidencia se presentan en Vargas, Distrito Capital, Carabobo, Miranda, Aragua, Nueva Esparta Lara y Zulia, que son las regiones de mayor desarrollo comercial o industrial y el menor riesgo corresponde a estados con menor desarrollo y de actividades predominantemente agropecuarias.

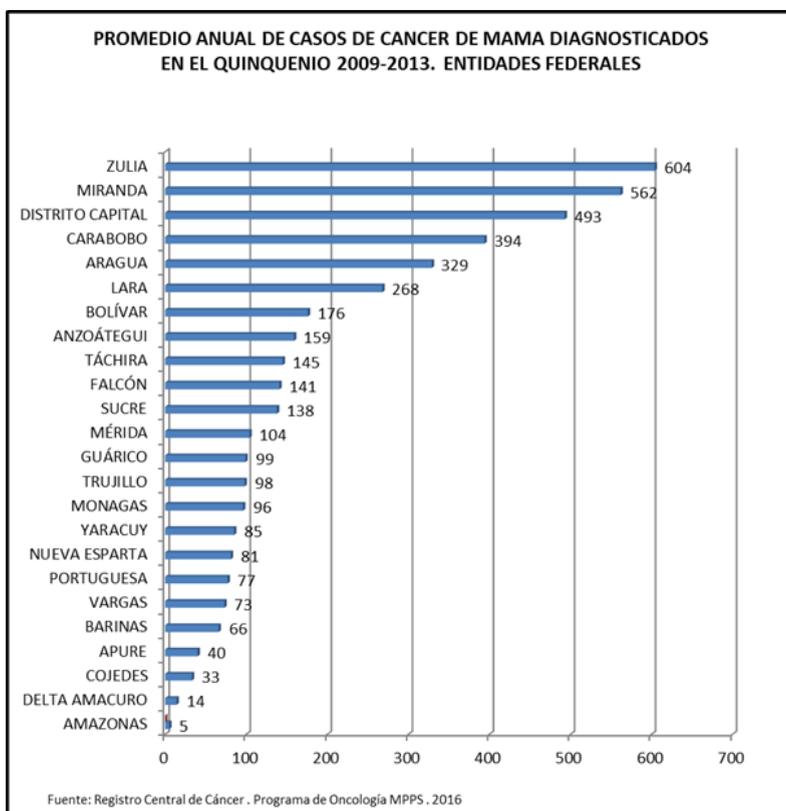
Factores sexuales, reproductivos y hormonales

La edad de de la menarquía y menopausia, el número de embarazos a término, la edad al primer embarazo a término, la lactancia y las hormonas sexuales constituyen un conjunto de factores que han sido objeto de numerosos estudios y señalamientos sobre su relación con un mayor riesgo de tener cáncer de glándula mamaria. La importancia de cada uno de ellos varía, no obstante, según diferentes autores y merecen por lo tanto una consideración individual.

Menarquía

Desde los trabajos de Staszewski en 1971 (9), la menarquía precoz ha sido señalada consistentemente como asociada a un mayor riesgo de cáncer mamario en casi todo el mundo. Se ha sustentado además que este aumento se produce a expensas del cáncer en la mujer premenopáusica. Cuando la menarquía ocurre antes de los 12 años, se ha observado un riesgo relativo de 1,8 en comparación a 1 cuando es después de los 13 años.

Gráfico 9.

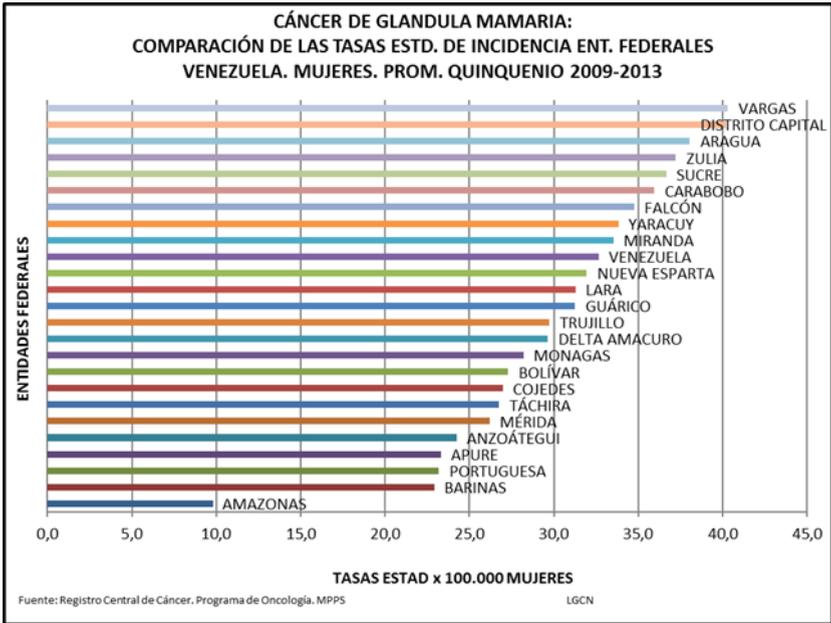


Menopausia

Levin en 1964 y Trichopoulos en 1972 (10) (11) han publicado trabajos demostrando un consistente aumento del riesgo, en relación directa con la edad de la menopausia. La diferencia del riesgo es de casi dos y media veces mayor cuando la menopausia ocurre a los 55 años, comparada con controles cuya edad de menopausia es menor de 45 años.

La menopausia inducida por castración quirúrgica produce una substancial disminución del riesgo cuando el procedimiento se efectúa antes de los 40 años (12).

Gráfico 10.



Muchos autores han encontrado un factor multiplicador del riesgo si la duración de la actividad cíclica menstrual se alarga como consecuencia de una menarquía precoz y una menopausia tardía. En este sentido, los meses de embarazo y lactancia se restarían al tiempo de actividad cíclica.

Paridad y edad durante el primer embarazo

En 1926, Lane-Clayton (13), en los informes del Ministerio de Salud, publicó sus observaciones sobre los antecedentes asociados al cáncer de glándula mamaria señalando un mayor número de casos entre mujeres nulíparas y en 1953, Stocks (14) confirmó la existencia de un mayor riesgo entre mujeres sin hijos o con un solo hijo.

MacMahon (15), en su conocida investigación efectuada en siete países sobre la edad al primer embarazo, establece indiscutiblemente que la multiparidad disminuye el riesgo de cáncer mamario. Lo más significativo fue su conclusión en cuanto a que las mujeres que tuvieron su primer embarazo a

término antes de los 20 años presentaban un tercio del riesgo que las mujeres con su primer embarazo después de los 35 años. Un estudio de Wynder (16) observó disminución del riesgo solo en el cáncer de las mujeres premenopáusicas.

Lactancia

Se ha sostenido por mucho tiempo que la lactancia ejerce un papel protector contra el cáncer de mama. La distribución geográfica de esta patología ofrece un soporte a esta observación, ya que la incidencia es bastante menor en las regiones donde la lactancia es una práctica común y prolongada. El estudio de MacMahon (15), al efectuar un análisis controlado por la edad al primer parto, no demostró este efecto protector; sin embargo, un estudio efectuado en una región de China, donde tienen la costumbre de lactar con una sola glándula mamaria, demostró un riesgo 1,7 veces mayor en la mama no funcionante (17). Otros trabajos recientes con metodologías bien sustentadas han mostrado solo efecto protector en el cáncer de la premenopausia.

Hormonas

George Beatson, quien ha sido llamado el padre de la ablación endocrina en el tratamiento del cáncer de mama, observó en 1896 una significativa reducción en el crecimiento de muchos carcinomas mamarios después de la castración quirúrgica, hallazgo por el cual se le ha dado a los estrógenos un papel importante en la etiología de esta afección (18). Otras evidencias epidemiológicas, tales como su aparición casi exclusiva en mujeres, su relación con la historia reproductiva y menstrual; además de apoyos experimentales, como la fuerte asociación entre un aumento en la secreción de compuestos metabólicos de origen estrogénico y el cáncer mamario, así como el hallazgo de receptores hormonales en la mayoría de las células de los tumores malignos mamarios, dieron sustento a la hipótesis de que los estrógenos y otras hormonas sexuales constituyen factores promotores en el desarrollo del cáncer de la glándula mamaria.

Estrógenos

Estando la mayor parte de los factores de riesgo para el cáncer mamario ligados a la actividad ovárica, no hay duda que los estrógenos endógenos resultan presuntamente sospechosos de actuar como agentes promotores en la carcinogénesis de los tumores de la glándula mamaria.

Desde los señalamientos de la baja frecuencia de este cáncer en el varón y el aumento de la incidencia en este sexo con la administración de estrógenos (19), pasando por los estudios de determinación de las distintas

fracciones estrogénicas en plasma y los estudios experimentales actuales con células de cáncer mamario cultivadas, un largo camino ha sido recorrido. Las evidencias actuales con trabajos como los de Dickerman (20), Hisson (21) y otros, han comprobado la veracidad de las observaciones clínicas sobre el papel estimulador de los estrógenos, en especial el 17 beta estradiol, en el crecimiento celular tumoral y en el aumento de proteínas reguladoras de este proceso. Se ha comprobado además que estimulan la adhesividad de las células tumorales y su inhibición con antiestrógenos (22).

Los estrógenos exógenos han sido asociados igualmente al riesgo de cáncer mamario en la mujer. La mayoría de los estudios que han analizado el aumento del riesgo con la terapia estrogénica de reemplazo en la mujer posmenopáusica, no han demostrado este efecto. Se debe señalar, no obstante, que en algunos grupos particulares tales como: mujeres que han sido sometidas a ooforectomía bilateral, mujeres con historia previa de biopsia por enfermedades mamarias benignas o en las que han usado terapia estrogénica sustitutiva por 20 o más años, sí ha sido comprobado un aumento del riesgo (23) (24) (25).

Dupont (26), en un estudio de 3.300 mujeres con antecedentes de biopsia previa por enfermedad mamaria benigna, encontró un mayor riesgo de presentar cáncer entre las mujeres que no tomaron estrógenos y en el caso de las que tenían un diagnóstico histológico de hiperplasia atípica, que por lo tanto presentaban un riesgo mayor de cáncer mamario; este riesgo fue algo menor cuando tomaron estrógenos. Este estudio mostró un aumento del riesgo cuando la terapia estrogénica fue prolongada —9 años o más— y el aumento se debió fundamentalmente al estradiol y no con los estrógenos conjugados y el estriol.

Los anticonceptivos orales actuales han sido analizados en numerosos estudios y en la gran mayoría no se ha comprobado que aumenten el riesgo de cáncer, salvo en grupos específicos de mujeres tales como las que han tomado anticonceptivos a edades avanzadas (45-55 años), mujeres que comenzaron a usarlos antes de los 20 años o antes del primer embarazo y en mujeres con biopsias mamarias por enfermedades benignas (27).

Otras hormonas

Además de los estrógenos, otras hormonas han sido involucradas dentro de los factores ligados al cáncer de mama: la progesterona, la prolactina, andrógenos y las hormonas tiroideas. De hecho, se han encontrado receptores para la mayoría de estas hormonas en cáncer mamario, al igual que para los

estrógenos. De tener la prolactina y los andrógenos un papel en la etiología del cáncer de mama, sería de tipo promotor, ya que no ha sido demostrado poder mutagénico en ninguna de estas hormonas, es entonces necesaria la existencia de un factor iniciador previo para que se manifieste este posible efecto proliferativo.

En lo referente a la progesterona, su papel compensador de la acción proliferativa estrogénica determinaría que un déficit de su secreción o un aumento relativo de los estrógenos produzca un desbalance que podría favorecer la promoción de células neoplásicas (28).

La prolactina, por su parte, ha mostrado un efecto proliferativo en cultivos de células tumorales, además existen numerosas publicaciones que señalan aumentos de la prolactina asociados a los casos de cáncer de mama, con mayor proporción que en controles sanos (29).

Los andrógenos han sido considerados de menor importancia en el cáncer mamario. Sin embargo, algunos trabajos como los de Bulbrook y Hayward (30) que han encontrado una disminución significativa de 17 cetosteroides en la orina de las mujeres con cáncer mamario en relación con los controles, sugiriendo que concentraciones normales o altas de andrógenos tendrían un papel protector.

Las hormonas tiroideas, por el hecho de influir en el metabolismo y secreción de las hormonas sexuales, han sido consideradas dentro de los factores hormonales del cáncer mamario; sin embargo, no hay ningún trabajo consistente en la actualidad que pruebe algún efecto en el aumento o disminución del riesgo de cáncer.

Factores dietéticos

Desde hace muchos años se ha sugerido una asociación entre dieta y cáncer de glándula mamaria. La distribución geográfica de esta patología, con altas tasas en Europa y Norteamérica y tasas bajas en África y Asia, fue correlacionada con el mayor consumo de grasa y azúcares refinados en la dieta occidental (31); así como la tendencia al aumento en Japón paralelamente a una occidentalización de la dieta, contribuye a sustentar esta hipótesis. Como explicación se ha postulado que las dietas ricas en proteínas y grasas promueven un desarrollo sexual precoz y una menarquía temprana. Además, este tipo de alimentación contribuye a la obesidad, que facilita una mayor conversión de androstenediona en estrona y a un aumento de la producción de prolactina hipofisaria (32).

Varios estudios epidemiológicos iniciales, siguiendo el método de casos y controles, fallaron en mostrar una correlación estadística significativa entre el consumo de grasas y el cáncer mamario. Se señala, no obstante, que la medición de la dieta puede haber sido inadecuada (33) (34).

El interés de algunos trabajos en curso se ha dirigido a investigar el total de ingesta calórica como un factor de mayor importancia que sus componentes individuales (35).

El contenido de selenio en la dieta, considerado como un factor protector, no ha podido ser confirmado en estudios epidemiológicos.

Otros factores de riesgo

Existe otra serie de factores que han sido incriminados en el cáncer mamario, pero que no han logrado evidencias epidemiológicas sólidas. Dentro de ellos podemos señalar: las radiaciones ionizantes, el hábito de fumar, el consumo de alcohol, cafeína, la tensión emocional, la actividad física, virus, patrones mamográficos, etc.

De este grupo de factores, las radiaciones ionizantes o el uso de rayos X es el que ha tenido un peso mayor como factor de riesgo. Es bien conocida la observación de una incidencia elevada de cáncer mamario entre mujeres tratadas por tuberculosis pulmonar y que estuvieron sometidas a controles radiológicos.

El hábito de fumar y el consumo de café no han probado un aumento real del riesgo; sin embargo, es conocido el aumento de riesgo para enfermedad fibroquística mamaria, determinado por la cafeína (36).

Hay estudios que han mostrado un aumento moderado del riesgo por consumo de alcohol, en especial cuando es diario y mayor de 10 grs. por día (37) (38).

La tensión emocional o estrés, no resulta un factor fácil de evaluar y en muchos estudios le restan importancia (4).

El ejercicio físico desde edad temprana se señala como factor protector, su papel podría estar mediado a través de la disminución del tejido graso y de los ciclos ovulatorios.

El factor viral solo tiene importancia en tumores de ratones, y en humanos solo se han descrito la existencia de partículas virales en algunos cánceres mamarios sin llegar a conclusiones válidas.

En resumen, es conveniente decir que a pesar de la numerosa lista de factores de riesgo, solo el sexo y la edad mantienen un patrón consistente con la mayoría de los casos, mientras los restantes aparecen en apenas un 25 % de los casos. Es claro que aún la epidemiología mantiene un fuerte reto por alcanzar logros significativos en la etiología del cáncer de la glándula mamaria. El creciente aumento de la incidencia y mortalidad, especialmente en las regiones del mundo que tradicionalmente mantenían tasas intermedias o bajas, hace estimar que en las primeras décadas del siglo XXI ya se estará rebasando la cifra de un millón y medio de casos por año en el mundo, lo cual será un impulso grande para el desarrollo de métodos preventivos que ofrezcan una buena esperanza de un control para esta patología.

Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, al e. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN. [Online].; 2012. Available from: www.who./iarc/globocan.
2. Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Saron W. Cancer Incidence in Five Continents. Scietific Publications. ; 5(88).
3. Armstrong B. Recent Trends in breast cancer incidence and mortality in relation to changes in possible risk factors. *Int. J. Cancer*. 1976;(17): p. 204-211.
4. Ryerson AB, Eheman CR, Altekruise SF, Ward JW, Jemal A, Sherman RL, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer*. 2016; 122(9): p. 10.1002/cncr.29936.
5. Kelsey JL, Berkowitz GS. Breast cancer epidemiology. *Cancer Res*. 1988; 48(5615-5623).
6. Brain C, Speizer FE, Rosner B, al e. Family history of disease as a risk indicator. *Am. Epidem*. 1989;(3): p. 301-308.

7. Dupont WD, Page DL. Breast cancer risk associated with proliferative disease, age at first birth and family history of breast cancer. *J. Epidem.* 1987;(125): p. 769-779.
8. Hirayama T. Cancer de Mama: Avances en Diagnóstico y Tratamiento.
9. Staszewski J. Age at menarche and breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1971;(47): p. 935-940.
10. Levin ML, Sheehe PR, Graham S, al e. Lactation and menstrual function as related to cancer of the breast. *Am. J. Public Health.* 1964;(54): p. 580-587.
11. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 1972;(48): p. 605-613.
12. Lilienfeld A. The relationship of cancer of the female breast to artificial menopause and marital status. *Cancer.* 1956;(9): p. 927-934.
13. Lane-Claypon JE. A further report on cancer of the breast, with special reference to its associated antecedent conditions. Reports on the Ministry of Health. 1986;(32).
14. Stocks P. The Epidemiology of cancer of the breast. *The Practitioner.* 1957;(179): p. 223-271.
15. MacMahon B, Cole P, Lin TM, al e. Age at first birth and cancer of the breast. A summary of an international study. *Bull WHO.* 1970;(43): p. 209-221.
16. Wynder EL, Mac Cormack FA, Stellman SD. The Epidemiology of breast cancer in 758 United States caucasian women. *Cancer.* 1978;(41): p. 2341-2347.
17. Ing R, Ho JH, Petrakis N. Unilateral breast-feeding and breast cancer. *Lancet.* 1977;(2): p. 124-126.
18. Stockwell S. Classics in Oncology: George Thomas. CA – A Cancer Journal for Clinicians. 1983 March-April; 33(2): p. 105-107.
19. Symmers NS. Carcinoma of the breast in transsexual individuals after surgical and hormonal interference with primary and secondary sexual characteristics. *Br. Med. J.* 1968;(2): p. 83-85.
20. Dickerman HW, Martínez HL, Seger JI, Kumar SA. Strogen regulation of human breast cancer cell Line MCF7 tissue plasminogen activator. *Endoc.* 1989;(125): p. 492-500.

21. Hisson JR, Bowden RT, Moore MR. Effects of progestins, estrogens and antihormones on growth and lactate dehydrogenase in human breast cancer cell Line T47D. *Endoc.* 1989;(125): p. 418-423.
22. Millon R, Nicora F, Muller D, Eber M, Klein-Soyer C, Abecassis J. Modulation of human breast cancer cell adhesion by estrogens and antiestrogens. *Clin. Exp. Metast.* 1989;(7): p. 405-415.
23. Starwell PE, Arthes FW, Tonascia JA. Exogenous hormone reproductive history and breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1977;(59): p. 1589-1592.
24. Brinton LA, Williams RR, Hoover RN, Stegeng , Fraumeni JF. Breast cancer risk factors among screening program participants. *J. Natl. Cancer Inst.* 1979;(62): p. 37-44.
25. Kelsey JL, Fisher DB, Holford TR, Livolsi VA, al e. Exogenous estrogen and other factors in the epidemiology of breast cancer. *Br. J. cancer.* 1983;(47): p. 757-762.
26. Dupont WD, Page DL, Rogers LW, Parl FF. Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease and other variables on breast cancer risk. *Cancer.* 1989;(63): p. 948-957.
27. Mc Pherson K, Vessey MP, Neil A, Doll R. Early oral contraceptive use and breast cancer: results of another case-control study. *Br. J. Cancer.* 1987;(56): p. 653-660.
28. Hislop TG, Coldman AJ, Elwood JM, Skippen DH. Relationship between risk factors for breast cancer and hormonal status. *Int. J. Epidem.* 1986;(15): p. 469-476.
29. Malarkey WB, Schroeder LL, Stevens VC. Disordered nocturnal prolaction regulation in women with breast cancer. *Cancer Res.* 1977;(37): p. 4650-4654.
30. Bulbrook RD, Hayward JL, Spicer CC. Relation between urinary androgen and corticord excretion and subsequent breast cancer. *Lancet.* 1971;(2): p. 395-398.
31. Armstrong B, Doll R. Enviromental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer.* 1975;(15): p. 617-631.
32. Wynder EL, Mac Cornack F, Hill P. Nutrition and the etiology and prevention of breast cancer. *Cancer Detect. and Prev.* 1976;(1): p. 293-310.

33. Lubin F, Wax y, Modan B. Role of fat, animal protein and dietary fiber in breast cancer etiology: a case control study. *J. Natl. Cancer Inst.* 1986;(77): p. 605-612.
34. Hirohata T, Nomura A, Hawkin JH. Epidemiologic study of the association between diet and breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1987;(78): p. 595-600.
35. Willet WC, Stampfer MJ, Colchitz GA. Dietary fat and the risk of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 1987;(316): p. 22-28.
36. Rosenberg L, Miller DR, Helmrich SP. Breast cancer and the consumption of coffee. *Am. J. Epidemiol.* 1985;(122): p. 391-399.
37. O'Connell DZ, Hulka BS, Chambless LE. Cigarette smoking, alcohol consumption and breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst.* 1987;(78): p. 229-234.
38. Schechter MT, Miller AB, Howe GR. Cigarette smoking and breast cancer: a case control study of screening program participants. *Am. J. Epidemiol.* 1985;(121): p. 479-487.

CAPÍTULO XXIV
HISTORIA NATURAL Y CLASIFICACIÓN
DEL CÁNCER DE LA MAMA

ALBERTO CONTRERAS SILVA

El carcinoma invasivo de la mama es definido como un grupo de tumores epiteliales malignos originados de la unidad terminal ductal del lobulillo mamario, caracterizados por invadir los tejidos adyacentes y tendencia a desarrollar metástasis a distancia. Es una enfermedad compleja de diversos subtipos patológicos y aspectos histológicos asociados a diferente representación clínica con diversas variedades de respuesta al tratamiento (1).

Entender esta heterogeneidad es la clave para el desarrollo de estrategias dirigidas a la prevención y tratamiento.

Actualmente existe la hipótesis del desarrollo de la enfermedad a partir de las “Stem Cells o Células Madre” y evolución de líneas celulares explicando el desarrollo del tumor debido predominantemente a alteraciones genéticas adquiridas, así como al microambiente celular, es decir, células mioepiteliales y endoteliales, fibroblastos, miofibroblastos, leucocitos, y otros tipos de células (2).

Trasladar estos hallazgos a la práctica clínica constituye un reto, la etiología del cáncer de la mama es desconocida. La historia familiar es uno de los factores de riesgo determinantes más fuertes, implica factores hereditarios, mutaciones en genes de alta penetración como BRCA1, BRCA2 y TP53 así como de otros genes de moderada y baja penetración (3).

La historia natural del cáncer de mama implica progresión desde estados patológicos y estadios clínicos. El comienzo del cáncer de la mama se inicia con eventos transformadores —genéticos y epigenéticos— en una célula que se manifiestan en determinada línea celular y se manifiestan como cambios proliferativos a nivel ductal con subsecuente evolución a carcinoma *in situ*, carcinoma invasivo y finalmente a enfermedad metastásica (4). Basados en estudios moleculares, epidemiológicos y patológicos se había señalado al carcinoma ductal *in situ* (CDIS) como el precursor del carcinoma ductal invasivo, actualmente se conoce que esto no ocurre en todos los casos. La progresión a enfermedad metastásica, en interacción con el microambiente celular —células mioepiteliales en especial— favorecen la diferenciación anormal de las células del tumor (5).

La progresión del tumor se puede ver como la evolución de una población celular genética y epigenéticamente inestable en un microambiente evolutivo desde su inicio, durante y después del tratamiento. Desde este punto de vista, es más probable que todas o la mayoría de células del tumor tengan el potencial para desarrollarse y la copia dominante puede ser diferente en diversas etapas de la progresión del tumor (6).

Este modelo puede explicar por qué la expresión genética en el tumor primario puede predecir el riesgo de metástasis a distancia.

El desarrollo y aplicación de tecnologías que permitan comprender el perfil molecular de células individuales será necesario para responder muchas preguntas acerca de la biología del tumor.

Principios generales de la clasificación TNM

Actualmente se utiliza la clasificación morfológica —anatomopatológica— para el estadiamiento de la enfermedad con fines terapéuticos y de pronóstico. Esta ha sido tradicionalmente la manera de determinar el compromiso tanto local como sistémico de la salud del paciente.

La manera de clasificar clínicamente la enfermedad ha sido progresivamente mejorada mediante estudios paraclínicos; sin embargo, persiste la limitación en cuanto a poder establecer el comportamiento biológico de cada tumor. La enfermedad se comporta de manera diferente en los pacientes, lo cual dificulta predecir la evolución de un caso en particular.

La medición del tumor primario es determinada por medición clínica, estudios de imágenes —mamografía, ultrasonido y resonancia magnética— o anatomopatológica. La incorporación de la biopsia del ganglio Centinela, así como la citología por punción con aguja fina, guiada por ultrasonido de los ganglios de la axila, ha sido un avance en la actualización del sistema de clasificación. Las técnicas de biología molecular, marcadores tumorales, así como la consideración de características patológicas del tumor, podrán aportar valiosos datos en cuanto a la progresión tumoral y su adecuado manejo.

El diagnóstico de metástasis se realiza con base en hallazgos sospechosos en la historia clínica, al examen físico o alteraciones en los resultados de pruebas serológicas de la función hepática, fosfatasas alcalinas o en niveles de calcio. Serían indicadores de estudios radiológicos o scintigrafía de huesos o alguna región anatómica en particular. Los expertos coinciden en que la evaluación radiológica sistemática en pacientes asintomáticos T1-2 N0 no debe ser rutina para la evaluación de metástasis.

El sistema TNM de clasificación fue desarrollado por Pir Denoixen en 1942 basado en las características morfológicas del tumor maligno (T), afectación de ganglios linfáticos (N) y presencia de metástasis (M) a distancia. La Unión Internacional contra el cáncer (UICC), basado en este sistema presenta su primera clasificación en 1958; de igual manera, lo hizo la Comisión Mixta Americana sobre Cáncer (American Joint Committee on Cancer, AJCC) en 1977 (7). Desde entonces se ha realizado revisiones periódicas acorde con avances en diagnóstico y tratamiento. A partir de 1987 las diferencias entre AJCC y UICC son solventadas (8).

El sistema TNM incluye cuatro clasificaciones: clínica, patológica, recurrencia y autopsia.

La clasificación clínica (cTNM) se utiliza para recomendaciones de tratamiento locoregional. Basado en evidencias clínicas y estudios de imágenes —mamografía, ultrasonido—, estudio anatomopatológico de la mama u otros tejidos mediante biopsia para establecer el diagnóstico de cáncer antes de efectuar algún tipo de tratamiento.

La clasificación patológica (pTNM) es utilizada para establecer pronóstico y hacer recomendaciones para tratamiento. Confirma los resultados de la evaluación clínica con la evidencia obtenida de la cirugía y la evaluación patológica de la pieza operatoria, ganglios linfáticos y si es el caso de la presencia de metástasis a distancia.

La clasificación de recurrencia tumoral (rTNM) es utilizada cuando es necesario tratamiento adicional después de un periodo libre de enfermedad al presentarse recurrencia del tumor, incluye toda la información disponible en este momento.

La clasificación de autopsia (aTNM) es utilizada para el cáncer descubierto después de la muerte del paciente cuando el cáncer no fue descubierto antes.

Otros prefijos adicionales son utilizados en casos especiales como como “m” cuando se refiere a tumores múltiples y “y” cuando se clasifica durante o después de recibir algún tratamiento.

Tumor Primario (T)

TX El tumor no puede ser determinado

T0 Sin evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma *in situ*

Tis (DCIS) Carcinoma ductal *in situ*

Tis (Paget's) Enfermedad de Paget del pezón NO asociada a carcinoma invasivo y/o carcinoma ductal o lobullillar *in situ* en el parénquima mamario. Carcinomas del parénquima mamario asociado con enfermedad de Paget son categorizados según su tamaño y características aun cuando la presencia de la enfermedad de Paget debe ser mencionada.

T1 Tumor hasta 20 mm

T1mi Tumor hasta 1 mm

T1a Tumor >1 mm hasta 5 mm

T1b Tumor >5 mm hasta 10 mm

T1c Tumor >10 mm hasta 20 mm

T2 Tumor >20 mm hasta 50 mm

T3 Tumor >50 mm

T4 Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a pared costal y/o a piel (ulceración o Nódulos cutáneos)

Nota: La invasión solo de la dermis no lo califica como T4

T4a Extensión a la pared costal no incluye invasión o adherencias a musculo pectoral mayor

T4b Ulceración y/o nódulos satélites y/o edema de piel (incluyendo piel de naranja) la cual no cumple criterios de carcinoma inflamatorio

T4c incluye T4a y T4b

T4d Carcinoma inflamatorio

Ganglios linfáticos regionales (N)

Clínica:

NX Ganglios regionales no pueden ser determinados (previamente reseca- dos, no evaluados)

N0 Sin metástasis a ganglios regionales

N1 Metástasis a ganglios axilares móviles ipsilaterales nivel I y II

N2 Metástasis a ganglios axilares ipsilaterales nivel I y II clínicamente fijos o en plastrón; o ganglios detectados clínicamente en la mamaria interna en ausencia de ganglio axilar clínicamente metastásico

N2a Metástasis a ganglios axilares ipsilaterales nivel I y II clínicamente fijos uno a otro o a otras estructuras

N2b Metástasis solo en ganglios detectados clínicamente en la mamaria interna en ausencia de ganglio axilar nivel I y II clínicamente metastásico

N3 Metástasis en ganglio ipsilateral infraclavicular (nivel III axilar)

Con o sin metástasis en nivel I, II axilar; o en ganglios clínicamente detectados de la mamaria interna ipsilateral con evidencia clínica de nivel axilar I y II metastásico; o metástasis supraclavicular ipsilateral con o sin metástasis en ganglio axilar nivel I y II

N3a Metástasis en ganglio ipsilateral infraclavicular

N3b Metástasis en ganglios de la mamaria interna y axilar ipsilateral

N3c Metástasis en ganglio supraclavicular ipsilateral

* *Nota:* Clínicamente detectado se refiere a la detección por imágenes (no linfografía) o examen clínico, estudio con aguja fina o gruesa resección del ganglio o ganglio centinela sin haberse determinado aun el estado del T.

pN0 (i-) Sin metástasis en ganglio regional histológicamente, IHQ negativa

pN0 (i+) Células malignas en ganglios regionales no mayor de 0,2 mm (detectados por H&E o IHC incluyendo ITQ)

pN0 (mol-) Sin metástasis histológica en ganglios regionales, hallazgo negativo molecular (RT-PCR)

pN0 (mol+) Hallazgo positivo molecular (RT-PCR), pero sin ganglio regional metastásico detectado por histología o IHQ

pN1 Micrometástasis; o metástasis en 1-3 ganglios axilares; y/o en mamaria interna. Ganglios con metástasis detectadas por biopsia del ganglio centinela pero no clínicamente detectados

pN1mi Micrometástasis (mayor de 0,2 mm y/o más de 200 células, pero no mayor de 2,0 mm)

pN1a Metástasis en 1-3 ganglios axilares, al menos una metástasis mayor de 2,0 mm

pN1b Metástasis en ganglios de la mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectada por biopsia del ganglio centinela pero no detectado clínicamente.

pN1c Metástasis en 1–3 ganglios axilares y de la mamaria con micrometástasis o macrometástasis detectados por biopsia del ganglio centinela pero no clínicamente detectados.

pN2 Metástasis en 4–9 ganglios de axila; o en ganglios clínicamente detectados en la mamaria interna en ausencia de ganglio axilar metastásico.

pN2a Metástasis en 4–9 ganglios de axila (al menos depósito de tumor mayor que 2,0 mm)

pN2b Metástasis en ganglios clínicamente detectados en mamaria interna en ausencia de ganglio axilar metastásico.

pN3 Metástasis en diez o más ganglios de axila; o infraclavicular (nivel III axilar); o en ganglios clínicamente detectado ipsilateral en mamaria interna en presencia de uno o más ganglios positivos nivel I, II axilar; o en más de tres ganglios de axila y de mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectados por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente detectados; o en ganglio ipsilateral supraclavicular.

pN3a metástasis en diez o más ganglios de axila (al menos depósito tumoral mayor que 2,0 mm); o metástasis infraclavicular (nivel III axilar).

pN3b Metástasis en ganglios clínicamente detectados ipsilateral mamaria interna en presencia de uno o más ganglios axilares positivos; o en más de tres ganglios axilares y en mamaria interna con micrometástasis o macrometástasis detectados por biopsia de ganglio centinela pero no clínicamente detectados

pN3c Metástasis en ganglio ipsilateral supraclavicular.

Metástasis a distancia (M):

M0 Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia

cM0 (i+) Sin evidencia clínica o radiográfica de metástasis a distancia, pero depósito molecular o microscópico detectados en sangre circulante, médula ósea otros tejidos no ganglionar, no mayores de 0,2 mm en pacientes sin signos o síntomas de metástasis

M1 Metástasis distantes detectables determinadas por métodos clásicos clínicos y radiográficos y/o histológicamente comprobados mayor de 0,2 mm

Clasificación Post-tratamiento yp:

La categoría yp para pacientes tratados con terapia neoadyuvante es la categoría asignada en el estadio clínico, previo al inicio de terapia neoadyuvante.

Identificación de metástasis a distancia después de iniciar la terapia

En casos donde la evaluación pre tratamiento evidenció metástasis es considerada progresión de enfermedad. Si se ha designado a un paciente con metástasis a distancia perceptibles (M1) antes de quimioterapia, se designará al paciente como M1 siempre.

Estadificación Anatómica/Grupos pronósticos:

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1*	N0	M0
Estadio IB	T0	N1mi	M0
	T1 *	N1mi	M0
Estadio IIA	T0	N1**	M0
	T1 *	N1 **	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1 *	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Estadio IIIC	Any T	N3	M0
Estadio IV	Any T	Any N	M1

Notas:

* T1 incluye T1mi.

** T0 y T1 tumores con micrometástasis ganglionar son excluidos de Estadio IIA y son clasificados como Estadio IB.

- M0 incluye M0 (i+).
- La designación pM0 no es válida; cualquier M0 debe ser clínica.

- Si una paciente se presenta con M1 previo a terapia sistémica neoadyuvante, el Estadio es considerado Estadio IV y permanecen Estadio IV a pesar de la respuesta a terapia neoadyuvante.
- El estadio designado puede cambiar si estudios de imágenes post quirúrgicos Revela la presencia de metástasis a distancia, aceptando que estos estudios son realizados dentro de 4 meses del diagnóstico en ausencia de progresión de la enfermedad y aceptando que la paciente no ha recibido terapia neoadyuvante.
- La terapia postneoadyuvante es designada con prefijo “yc” o “yp”. Notar, no se asigna un estadio si hay una respuesta patológica completa (CR) la terapia neoadyuvante, por ejemplo, ypT0ypN0cM0.

El sistema de estaficación del cáncer de la mama ha estado en constante cambio como reflejo de la constante investigación clínica y evolución en medios de diagnóstico y tipos de tratamientos. El tamaño del tumor, estado ganglionar y la presencia de metástasis a distancia, son los factores pronósticos más significativos (9). Es necesario un sistema que sea reproducible que muestre de la manera más acertada el estado clínico de la enfermedad, su mejor orientación para el tratamiento y pronóstico. En vista de la diferente evolución según los diversos subtipos de tumores.

La octava edición de la de AJCC (9) incorpora factores biológicos o “biomarcadores”, inherentes al tumor, manteniendo el tradicional sistema anatómico de estadiaje tales como: grado histológico, receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP), receptor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y pruebas genéticas. Estos elementos han sido validados como indicadores de pronósticos y tratamiento.

Con la incorporación de estos biomarcadores a la tradicional clasificación anatómica TNM, la AJCC, en la octava edición, ha creado Grupos de Estadiamiento de Pronóstico Patológico. Este estadiamiento debe ser utilizado en todos los tumores en los que se evalúen estos biomarcadores. Los hallazgos anatómicos posteriores a la resección, complementados con los hallazgos previos de los Biomarcadores resultan en el Estadiaje de Grupos de Pronostico Patológico, sugiriendo ser el más confiable predictor de evolución.

La clasificación publicada por la AJCC en el *Manual del Estadamiento del Cáncer* (10).¹

Su aplicación debe ser efectiva para el cáncer diagnosticado a partir del primero de enero de 2018.

Además de los biomarcadores, se han utilizado pruebas genéticas de las cuales hay varias disponibles. En la evaluación de la presente clasificación de la AJCC, se consideró que la prueba de 21 genes Oncotype Dx® ha sido suficientemente evaluada para su inclusión, aceptando como índice de recurrencia bajo <11. Otras pruebas genéticas podrán ser utilizadas y están siendo actualmente evaluadas para su inclusión en el sistema de estadiamiento.

Se anexan ejemplos de estadiamiento (ver tablas 1 y 2) en Grupo de Pronóstico Patológico con el uso de Biomarcadores y Prueba Genética (10).

Tabla 1. Estadiamiento según Grupo de Pronóstico Patológico (EGPP) con Biomarcadores

TNM	Grado	Her2	RE	RP	EGPP
T2N2M0	1	Positivo	Positivo	Positivo	I B

Tabla 2. Estadiamiento según Grupo de Pronóstico Patológico (EGPP) con Biomarcadores y resultado de Oncotype Dx® <11

TNM	Grado	Her2	RE	RP	EGPP
T2N0M0	2	Negativo	Positivo	Negativo	I A

Modificaciones del TNM en la octava edición (10)

<https://cancerstaging.org/About/news/Pages/Updated-Breast-Chapter-for-8th-Edition.aspx>

- Definición de Tumor primario (T):
 - El carcinoma lobulillar *in situ* eliminado como del TNM por ser una entidad benigna
 - El tumor microinvasivo es definido solo aquel que mide 1 mm o menos

¹ Puede ser consultado en: <https://cancerstaging.org/About/news/Pages/Updated-Breast-Chapter-for-8th-Edition.aspx>

- Se confirma que el tumor invasivo (T) de mayor tamaño es el estimado como volumen tumoral no debe agregarse otros focos satélites.
- Múltiples tumores sincrónicos identificados micro o macroscópicos modifican el T documentado con (m) y no deben sumarse.
- Nódulos satélites macroscópicos en la piel deben ser separados del tumor primario y clasificado como T4b. Nódulos cutáneos microscópicos, en ausencia de ulceración o edema de piel no califican para T4b.
- Definición de ganglios linfáticos regionales (N):
 - El mayor depósito de tumor continuo medido patológicamente en el ganglio define la metástasis y la categoría patológica (pN) no se suman depósitos adyacentes.
 - La categoría NX solo se admite cuando los ganglios han sido resecados y no pueden ser evaluados clínicamente o por imágenes. cNx no es una categoría válida; cN0 se asigna cuando la evaluación de los ganglios clínico o por imágenes es negativa.
- Definición de metástasis a distancia (M):
 - Solamente las metástasis que sean comprobadas microscópicamente pueden ser categorizadas como pM1
 - Clasificación posterior a terapia neoadyuvante (ypTNM): El mayor depósito de tumor residual en el ganglio es considerado para la categorización ypN sin incluir fibrosis adyacente post tratamiento.
- Respuesta patológica completa:
 - El carcinoma invasivo detectado por evaluación patológica en la mama o ganglios, excluye la clasificación post tratamiento de Respuesta Patológica Completa (pCR) si el cáncer es clasificado como M1 (clínico o patológico) sigue siendo M1 a pesar de la respuesta al tratamiento.
- Determinación de biomarcadores:
 - En todos los carcinomas invasivos se debe determinar estado de los Receptores de Estrógenos y Progesterona y HER2.
- Inclusión de pruebas genéticas como modificadores del estadiaje:
 - Oncotype DX, Mammaprint, EndoPredict, PAM (Prosigna), Breast Cancer Index.

Bibliografía

1. Couto Vieira DS, Mucha Dufloth R, Lander Schmitt FC, Zeferino LC. Rev. Bras. Ginecol. Obstet. 2008 enero; 30(1).
2. Perou CM, et al. Molecular portraits of human breast tumours. Nature. 2000;(406): p. 747-752.
3. Sorlie T, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc. Natl. Acad. Sci USA.
4. Merlo LM, Pepper JW, Reid BJ, Maley CC. C.C. Cancer as an evolutionary and ecological process. Nat. Rev. Cancer. 2006;(6): p. 924-935.
5. Kornelia P. J Clin Invest. 2007 November 1; 117(11): p. 3155-3163.
6. Al-Hajj M, Wicha MS, Benito-Hernández A, Morrison SJ, Clarke MF. Prospective identification of tumorigenic breast cancer cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003;(100): p. 3983-3988.
7. AJCC.AJCC. Cancer Staging Atlas. 2009..
8. Allred C, Ashley P, Bassett LW, Berry D, Bland KI, Borgen PI, et al. Staging system for breast cancer: revisions for the 6th edition of the AJCC Cancer Staging Manual.Singletary SE. Surg Clin North Am. 2003 August; 83(4): p. 803-819.
9. The American College of Surgeons (ACS). AJCC Cancer Staging Manual. 2018.
10. Giuliano AE, et al. AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. Ann Surg Oncol. 2018;(25): p. 1783-1785.

CAPÍTULO XXV
CLASIFICACIÓN MOLECULAR
CÁNCER DE MAMA

DRA. MARÍA TERESA COUTINHO DE SOUSA

Desde hace décadas, los médicos han sido conscientes de que el cáncer de mama es una enfermedad heterogénea y compleja que comprende entidades diferentes con características biológicas y comportamiento clínico distintos. Características patológicas clásicas tales como tamaño tumoral, grado histológico, expresión de receptores de estrógeno, progesterona y Her2neu, se han utilizado para estimar el pronóstico y predecir respuesta a terapia sistémica; sin embargo, hasta los momentos no ha sido suficiente para definir los diferentes cursos clínicos que puede tener esta enfermedad trayendo como consecuencia que muchos pacientes reciban sub o sobre tratamiento. Estas variables se han combinado en diferentes modelos de predicción multivariable, tales como el Índice Pronóstico de Nottingham (1) y Adjuvant! Online (2) para establecer pronóstico y tomar decisiones en consecuencia. No obstante, independientemente del modelo clínico patológico usado, existe sustancial variabilidad en el resultado en cada categoría de acuerdo al pronóstico. En algunos casos esto puede deberse a baja reproducibilidad de métodos diagnósticos claves tal como la técnica inmunohistoquímica —receptores hormonales, grado histológico, etc.— y por la heterogeneidad del cáncer de mama en sí mismo. Por este motivo, en la búsqueda de superar estas limitaciones, se han desarrollado técnicas de análisis molecular para el estudio del genoma tumoral que nos permita obtener información pronóstica y predictiva más exacta que la provista por los parámetros clínico-patológicos. Es aceptado que el curso clínico diferente de pacientes con tumores histológicamente idénticos es el resultado de diferencias moleculares entre los tumores.

El cáncer de mama ha sido uno de los tumores epiteliales más extensamente estudiados por métodos moleculares. Estos datos han confirmado que es una enfermedad heterogénea y que las características moleculares pueden potencialmente aportar información diagnóstica, pronóstica y predictiva adicional que podría, en un futuro no muy distante, facilitar el desarrollo de terapia dirigida. Los resultados de estudios de expresión genética son los que actualmente prometen de una manera contundente acelerar la transición entre la medicina empírica y la medicina molecular.

Subtipos moleculares del cáncer de mama

Los estudios de perfiles de expresión genética a través del uso de la técnica denominada, en inglés, *DNA microarrays* han confirmado que el cáncer de mama no es solo una enfermedad heterogénea desde el punto de vista morfológico y de biomarcadores, sino también conforma una entidad neoplásica molecularmente distinta, constituyendo los llamados subtipos moleculares de cáncer de mama. Esta técnica, microarreglos de ADN, permite evaluar un conjunto ordenado de genes en una pequeña superficie y se ha convertido en una nueva herramienta en la biología molecular y las ciencias genómicas para obtener información a partir de la secuenciación sistemática de los genomas completos.

El reporte inicial de esta observación fue hecha por Perou y colaboradores (3), usando ADN *microarrays* en 8.102 genes humanos para caracterizar los patrones de expresión genética en un grupo de 65 muestras de tumores de la mama de 42 individuos diferentes, demostrando que la diversidad en fenotipo del cáncer de mama tiene su correspondencia en la diversidad de expresión genética. De las 65 muestras, se seleccionó un subgrupo de 456 genes con mayor y significativa variación de expresión entre diferentes tumores más que en el mismo tumor. En este subgrupo, se identificaron cuatro subtipos moleculares diferentes de cáncer de mama: Luminal (Luminal Like), los cuales son receptores hormonales positivos, Basal (Basal Like), frecuentemente negativos para receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y Her2 neu, mama Normal Like y Her 2 positivo (ver figura 1). Esta taxonomía molecular se basó sobre la identificación de “listas de genes intrínsecas” y subsecuente agrupamiento jerárquico de los casos basados en la expresión de genes en dicha lista. Datos posteriores extendieron los subgrupos por diferenciar entre Luminal A, y Luminal B. Estos cinco subtipos han sido confirmados en estudios posteriores y resultados independientes y además se ha comprobado que la expresión genética es consistente en el tumor primario y sus lesiones metastásicas independientemente del tiempo después que estas ocurran.

De esta manera se divide el cáncer de mama en dos grandes grupos: receptores hormonales positivos y receptores hormonales negativos. El grupo receptores hormonales positivos comprende, desde el punto de vista molecular, los tumores luminales los cuales se caracterizan por expresión de receptores de estrógeno, genes relacionados a las vías del receptor de estrógeno y otras transcripciones usualmente encontradas en las células epiteliales luminales. El cáncer luminal puede ser dividido a su vez en, por lo

menos, dos grupos distintos: Luminal A, altos niveles de receptores de estrógeno y de activación de las vías relacionadas con este e histológicamente de bajo grado con baja tasa de proliferación, y Luminal B, bajos niveles de receptores de estrógeno y altos niveles de genes de grupos de proliferación y frecuentemente de alto grado histológico. Los tumores Luminales A parecen tener mejor resultado clínico. Los grupos con receptores de estrógeno negativos comprenden 3 grupos: Her2neu, con amplificación y alta expresión del CerbB2, normal like y basal like, este último negativo para receptores hormonales y Her 2neu (fenotipo Triple Negativo) (ver figura 2). Estos subgrupos se corresponden razonablemente bien con la caracterización clínica sobre la base de los receptores hormonales y Her2, así como marcadores de proliferación o grado histológico.

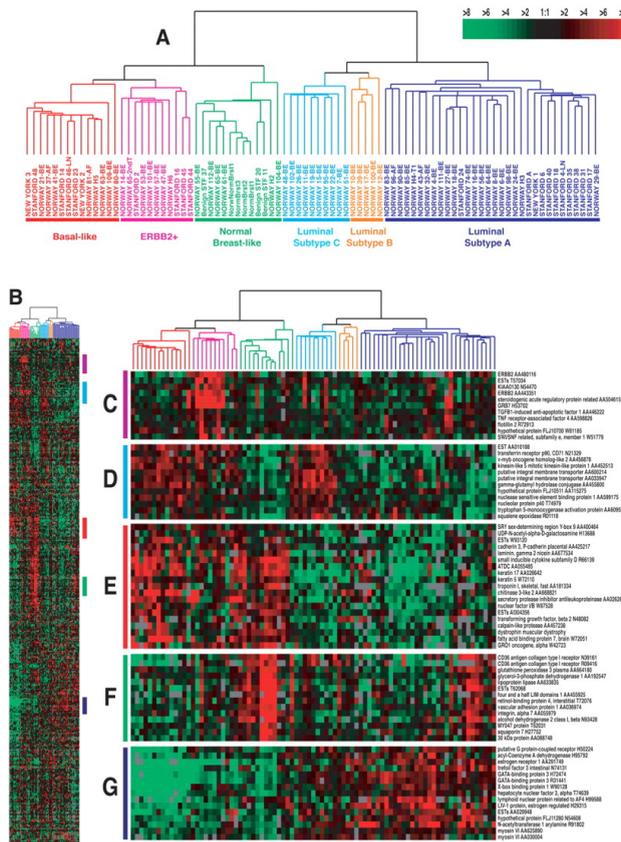


Figura 1. Variación en expresión en 1753 genes en 84 muestras experimentales. Los datos son presentados en un formato de matriz: cada línea representa un gen simple y cada columna, una muestra experimental. experimental sample (3).

Los estudios de ADN microarrays han demostrado que los tumores luminales tienen alta expresión de genes expresados por las células epiteliales luminales del tejido mamario normal que incluye receptores hormonales y citoqueratinas (CK), fundamentalmente CK 8/18. El cáncer de mama basal o basal like son tumores que sobre expresan genes que caracterizan a las células epiteliales basales de la mama con alta expresión de CK 5, 6 y 17 y variedad de factores de crecimiento, tales como factor de crecimiento epidérmico (EGFR, siglas en inglés), factor de crecimiento del hepatocito, c-Kit (receptor dependiente de Tirosina Kinasa del epitelio mamario) y Factor de crecimiento dependiente de la insulina (4) (5) y no expresan receptores hormonales (de estrógeno ni progesterona) ni genes relacionados a éstos así como tampoco Her2neu.

El grado tumoral puede discriminar entre Luminal A de Luminal B. Esta distinción puede refinarse aún más con la aplicación del grado genómico, que es un perfil de expresión genética de diferenciación tumoral (5) (6). El Luminal B tiene, en general, alto grado genómico muy similar a los tumores basales y Her2neu positivos, mientras que el Luminal A tiene un grado genómico similar al tejido mamario normal.

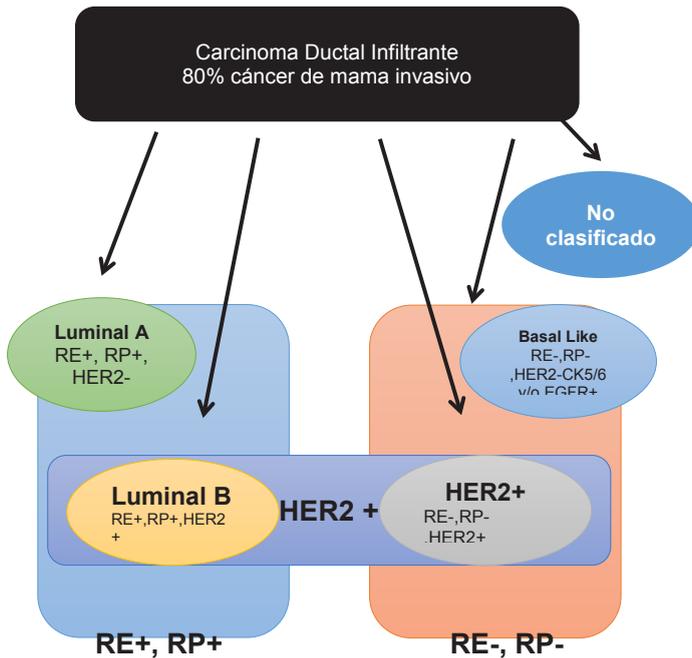


Figura 2. Ilustración esquemática de los subtipos de cáncer de mama.

Un factor de diferenciación de los tumores basales (Basal like) de los tumores Luminales, es la disfunción en las vías del gen BRCA1 causada por metilación del promotor de este gen en algunos tumores basales. La expresión de este gen es importante en las funciones de reparación del ADN, activación de puntos de control del ciclo celular y mantenimiento de la estabilidad cromosómica. De hecho, la mayoría de los tumores que presentan mutación del gen BRCA1 tienen un fenotipo basal, es decir, triple negativo —receptores de estrógeno y progesterona negativo y HER2neu negativo— (7). Los tumores basales presentan además, por estudios de *microarrays*, mayor complejidad genética que los otros subtipos sugiriendo que existe mayor grado de inestabilidad genética. Así, hay diferencias transcripcionales y aberraciones genómicas que diferencian los cuatro subtipos moleculares que sugieren que pudieran originarse de células progenitoras diferentes (8) (9). Más allá, tienen diferente pronóstico y respuesta al tratamiento. Los tumores Luminales A de bajo grado son indolentes y sensibles a tratamiento hormonal antiestrógeno, los Luminales B y Her2neu con receptores hormonales positivos tienen sensibilidad incompleta a terapia endocrina, los tumores Her2neu positivos, los cuales tienen un curso clínico e historia natural agresiva, son sensibles a trastuzumab y otras terapias antiHer2. Los tumores Basales (Basal like), tienen la historia natural de curso más agresivo, aunque son especialmente sensibles a quimioterapia (10) (ver tabla 1).

Tabla 1: Subtipo Molecular de cáncer de mama. Características.

	Luminal	HER2	Basal
Patrón de expresión genética	Expresión alta de receptores hormonales y genes asociados (Luminal A > Luminal B)	-Alta expresión de Her2 y otros genes en amplicon. -Baja expresión de receptores de estrógeno y genes asociados.	-Alta expresión de genes epiteliales basales, citokeratinas basales. -Baja expresión de receptores de estrógeno y genes asociados. -Baja expresión de HER2.
Características clínicas	~ 70% de carcinoma de mama invasivo. RE/RP Positivo. Luminal B tiende a ser de mayor grado histológico que Luminal A. - Algunos sobre expresan HER2 (Luminal B)	~ 15% de los cánceres invasivos. -RE/RP negativos. -Mayor probabilidad de alto grado y ganglios positivos.	~ 15% de los cánceres de la mama invasivos. -Mayoría RE/RP/HER2 negativos (triple negativo). -Disfunción BRCA1. -Común mujeres afro americanas.
Respuesta al tratamiento y Resultados	-Responden a terapia endocrina (Pero la respuesta a tamoxifeno e inhibidor de aromatasa puede ser diferente para Luminal A y Luminal B). -Respuesta variable a quimioterapia (Mayor en Luminal B que en Luminal A). -Mejor pronóstico Luminal A que Luminal B.	-Respuesta a trastuzumab (Herceptin). -Respuesta a quimioterapia con base en antraciclinas. -Generalmente de pobre pronóstico.	-No respuesta a terapia endocrina ni trastuzumab. -Parece ser sensible a quimioterapia con base en cisplatino e inhibidores PARP. -Generalmente pobre pronóstico (pero no uniformemente pobre).

Uno de los hallazgos más novedosos de los estudios de perfiles genéticos ha sido la caracterización de los tumores basales o basal like como una entidad molecular distinta, aunque desde el punto de vista fenotípico, los patólogos la han descrito ya desde hace muchos años atrás. La mayoría de estos tumores son carcinomas ductales invasivos con alto grado histológico, sólidos, con ausencia de formación de túbulos, alta tasa mitótica, infiltrado linfocítico estromal, necrosis, y ninguna o poca asociación con carcinoma *in situ* (11) (12) (13) (14), con receptores de estrógeno, receptores de progesterona y Her2neu negativos (triple negativo), frecuentes en las mujeres afro americanas y considerados de mal pronóstico. Sin embargo, se piensa que este subtipo molecular es un grupo heterogéneo con respecto a sus características histológicas, expresión de biomarcadores y curso clínico, el cual no es uniformemente pobre, habiendo pequeños grupos con evolución satisfactoria y con alto chance de cura si la recaída no se presenta los primeros cinco años (15) (16) (17) (ver figura 3).

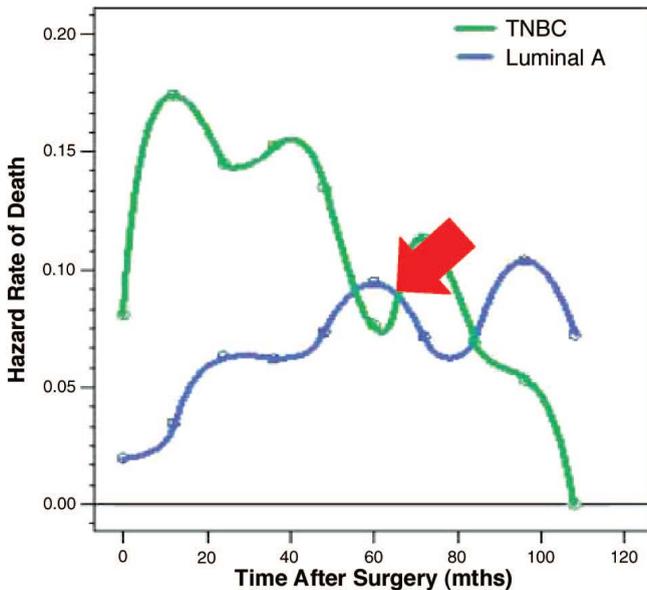


Figura 3. Cáncer de mama triple negativo: recurrencia y sobrevida. (15).

Los subtipos moleculares se asocian además a diferencias en el comportamiento clínico en los estadios tempranos (ver figura 4). Sorlie et al. (4) examinaron un subgrupo de 49 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado tratados con quimioterapia y encontraron que la sobrevida global así como la sobrevida libre de recaída fue significativamente diferente

entre los subtipos. El Luminal A tiene buen pronóstico y larga sobrevida —aproximadamente 80-85 % a cinco años—, los subtipos Basales y HER 2 positivos, son difíciles de tratar, con pobre pronóstico y sobrevida 60-65 % a cinco años y el subtipo Luminal B un tiempo de sobrevida intermedio. Estas diferencias en sobrevida podrían ser explicadas por la sobre expresión de ErbB2 y la presencia de mutaciones del gen supresor TP53, los cuales son asociados con pobre sobrevida en cáncer de mama. La mutación de TP53 difiere entre los grupos: Luminal A comprende solo 13 % de los tumores mutados, mientras que los subtipos ErbB2 positivo y basal tienen 71 % y 82 %. Los tumores receptores hormonales positivos son sensibles a terapias dirigidas en la forma de tratamiento antiestrógeno, tamoxifeno, por ejemplo. Sin embargo, entre estos tumores, los luminales B se asocian a peor pronóstico que los luminales A, parcialmente debido a variaciones en la respuesta al tratamiento antiestrógeno entre estos dos subtipos. La terapia antiher2 (ErbB2 positivo y algunos luminales B) con trastuzumab concurrente o secuencial con quimioterapia adyuvante ha mejorado la sobrevida de estos pacientes.

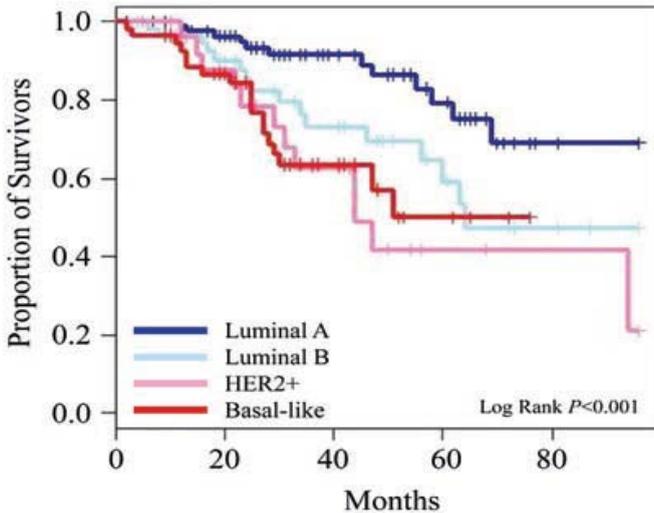


Figura 4. Sobrevida global de 294 pacientes con cáncer de mama de acuerdo al subtipo molecular (10).

Se ha demostrado el valor de estos subtipos moleculares en la predicción para lograr respuesta completa patológica con quimioterapia neoadyuvante, resultando con sensibilidad de 94 % y especificidad de 57 % (ver tabla 2) (10).

Tabla 2. Correlación entre clasificación molecular y respuestas patológica completa.

Clasificación Molecular	Respuesta Patológica Completa		
	No	Sí	
	n (% (95%CI))	n (% (95%CI))	
Subtipo Luminal A/B	28 (93%(78-99))	2 (7% (1-22))	
Normal	10 (100% (29-100))	0(0%(0-31))	
ErbB2 positivo	11 (55% (32-77))	9 (45% (23-68))	
Subtipo Basal	12 (55%(32-76))	10(45% (24-68))	p>0,005

(10)

Clasificación molecular vs. inmunohistoquímica

La identificación de los subgrupos moleculares por Perou et al. fue un desarrollo significativo y varias autoridades han recomendado la introducción de esta clasificación molecular en la clínica, si bien este trabajo está en proceso. El valor adicional de la clasificación molecular es limitada por

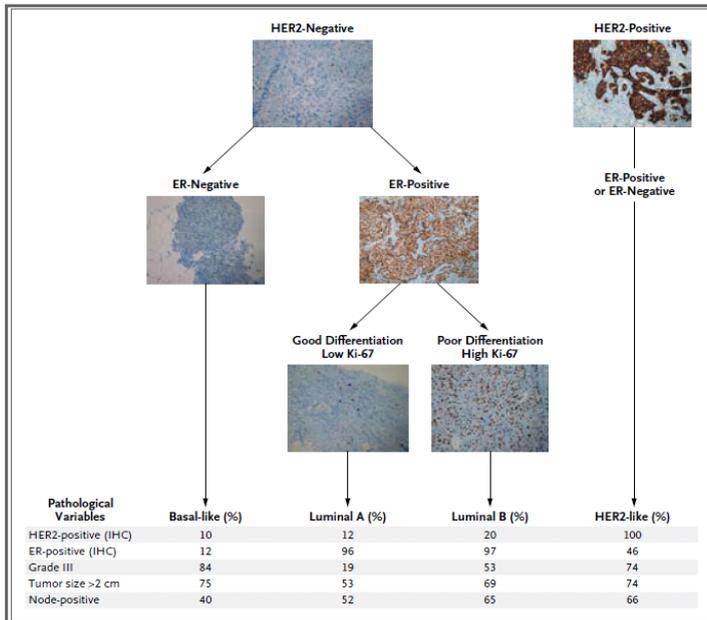


Figura 5. Correspondencia entre el subtipo molecular y las características clínico (4) (18) (19).

su estrecha correspondencia con la expresión de receptores de estrógeno, receptores de progesterona, Her2neu, junto con el grado tumoral (ver figura 5), aunque no existe una concordancia del 100 %, pero sí buena aproximación. Reportes tempranos sugieren que los tres marcadores usados de rutina, receptores de estrógeno y progesterona y Her2neu, pueden ser usados para aproximar el tipo molecular definido por la expresión genética.

Usando la inmunohistoquímica, los tumores que son receptores de estrógeno y/o receptores de progesterona positivos y Her2neu negativos son más probablemente luminales A, aquellos que son receptores de estrógeno y/o receptores e progesterona positivos y Her2neu positivo o negativo, más probablemente son Luminal B, los que tienen receptores hormonales negativos con Her2neu positivo son más probable del tipo Her2 y los que tienen receptores de estrógeno, progesterona y Her2 negativos, son probablemente del tipo Basal (20) (ver figura 3). Sin embargo, se sabe que otros marcadores son importantes para tener una presunción más exacta de tipo molecular del que se trata, principalmente en el subtipo basal, en el que sólo 70 a 80 % son triple negativo en la inmunohistoquímica y en los que además de determinar receptores hormonales y Her2neu, la determinación de citoqueratina 5/6 y del receptores del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) pudiera afinar aún más el diagnóstico, logrando 100 % de sensibilidad y 97 % de especificidad para el subtipo molecular basal (12). Adicionalmente a los receptores hormonales y Her2neu, la tasa de proliferación, Ki67, ayuda a definir mejor los tumores Luminales B. Así, un panel de 6 biomarcadores podría ser más útil para aproximarse con mayor exactitud al subtipo molecular de cáncer de mama así determinado por perfiles de expresión genética (16) (Tabla 3).

Tabla 3. Inmunofenotipo para aproximación del subtipo molecular a través de seis biomarcadores.

Sub tipo Molecular	Biomarcador
Luminal A	RE+ y/o RP+, HER2 -, y bajo Ki67 (<14%)
Luminal B	RE+ y/o RP+ y HER2+ (Luminal-Grupo Her2) RE+ y/o RP+ y HER2- y alto Ki67 (> 14%)
HER2	Re-, RP-, y HER2 +
Basal o Basal Like	RE-, RP-, HER2- Y CK 5/6 y/o EGFR

CK: citokeratina, EGFR, epidermal growth factor receptor; RE: receptor de estrógeno, RP receptor de progesterona, Cheang et al. (19) (21)

Implicaciones terapéuticas

Las diferencias moleculares subyacentes al fenotipo del cáncer de mama podrían revelar nuevos blancos terapéuticos. Así, se han identificado vías funcionales de receptores de andrógeno en subgrupos de pacientes con receptores de estrógeno y/o progesterona negativos y defectos en las vías de reparación del ADN (ácido desoxirribonucleico) en portadores de los genes supresores tumorales BRCA1 y BRCA2 y probablemente en muchos pacientes con tumores basales o basal like (el 75 % del cáncer de mama con mutaciones de BRCA1 son basales o triple negativo) (22) (23) (24).

El cáncer de mama basal se caracteriza por autonomía de crecimiento independiente de los receptores hormonales. En esos tumores hay falta de blancos apropiados para drogas como tamoxifeno —blanco en receptores hormonales— y trastuzumab o lapatinib —blanco en el receptor HER2—, de manera que no obtienen beneficio terapéutico con dichas drogas. Estos tumores se asocian a mal pronóstico y corta sobrevida. Estos resultados clínicos son debidos a respuesta variable a la quimioterapia o recurrencia temprana posterior a esta. Por ejemplo, pueden ser particularmente sensibles a las sales de platino. La necesidad de identificación de blancos moleculares en este subtipo molecular ha adquirido gran relevancia. Hasta la fecha, la única terapia blanco aprobada en cáncer de mama triple negativo es olaparib —enero 2018—, un inhibidor de la enzima Poli ADP Ribosil Polimerasa (PARP) involucrada en los procesos de reparación de las bases del DNA. Olaparib está indicado en carcinoma de mama avanzado, Her2 negativo, que presente mutación de BRCA1/BRCA2, que ya haya recibido tratamiento previo (25).

Sin embargo, corroborando la heterogeneidad observada de la enfermedad triple negativo, en 2011 Lehmann et al., identificaron 6 subtipos moleculares (26): Basal like 1, Basal like 2, IM-inmune, LAR-receptores androgénicos, MSL-Like mesenquimal. Cada uno con características específicas en cuanto a comportamiento clínico y sensibilidad a diferentes tratamientos como sales de platino y antraciclinas-taxanos (Basal Like 1 y 2), antiandrogénos (LAR), inmunoterapia (IM) o resistencia a quimioterapia (subtipo MSL). Más recientemente, en 2016, Lehmann y colaboradores (27) redefinieron los 6 subtipos en 4: Basal like 1 (BL1), Basal like 2 (BL2), Luminal Androgen receptor (LAR) y Mesenchymal (M). La infiltración de linfocitos (TIL) y células estromales descritas en los subtipos IM y MSL en los seis subtipos iniciales, representan la descripción del sistema inmune en cualquier subtipo más que un subtipo independiente. El análisis genómico indica

que los cuatro subgrupos pueden coexistir en el mismo tumor. Se señalan dentro de sus características clínicas: Basal like 1 con mayor grado histológico, menor estadio, con buena SV y SLE; LAR: con mayor extensión regional y tendencia a metástasis ósea, la mayoría son carcinoma lobulillares; M, con mayor ocurrencia de metástasis pulmonar, incluye a los carcinomas metaplásicos al igual que el subtipo BL2; BL1: Mayor tasa RCp 52 % vs. BL2 18 % y LAR 6-10 %.

La definición de estos cuatro subtipos ha llevado a identificar posibles blancos moleculares, susceptibles de terapia dirigida como inhibidores de PARP (olaparib), inhibidores de receptores de tirosina kinasa —EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; FGFR, receptor factor de crecimiento de fibroblastos; VEGFR, Receptor factor de crecimiento endotelial vascular; PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, MET—, inhibidores de proteínas en las vías de señalización —inhibidores en la vía de PI3K/mTor, AKT, MEK—, Inmunoterapia —alta expresión de PDL1 y de infiltración linfocitaria del tumor—, antiandrógenos —subtipo LAR, alta expresión de receptores androgénicos—. De estas terapias, las que se encuentran más adelantadas en los estudios son la inmunoterapia con resultados prometedores y los antiandrógenos, sin buenos resultados a la fecha.

Perfiles de expresión genética y resultados clínicos

Existen varias herramientas que utiliza el clínico a la hora de estimar el pronóstico del paciente para la toma de decisiones de tratamiento sistémico adyuvante, tales como modelos computarizados como Adjuvant Online, reuniones internacionales de expertos como los Consensos de Saint Gallen y las guías de orientación terapéutica de NCCN (National Comprehensive Cancer Network), las cuales utilizan en la mayoría, para estimar el riesgo de recaída, los criterios clínico patológicos. A través de los perfiles de expresión genética, además de identificar el subtipo molecular, se han creado pruebas genómicas para evaluar el pronóstico y predecir el resultado clínico en cáncer de mama adicional a los factores clinicopatológicos, para identificar el riesgo de recaída con fines pronósticos y terapéuticos, evaluar la necesidad de quimioterapia adyuvante. Varios test de perfiles de expresión genética han sido desarrollados hasta la fecha. En Venezuela tenemos disponibles dos de ellos, Mammaprint y OncotypeDx (ver tabla 3), el primero con base en técnicas de *microarrays* y el segundo con técnicas de Reacción

de cadena Polimerasa en tiempo real, pudiendo realizarse en tejido fijado y embebido en parafina.

La prueba denominada MammaPrint (Agendia, Amsterdam, Holanda) es un perfil genético que evalúa 70 genes del tumor relacionados con recurrencia, proliferación, invasión, metástasis, integridad estromal y angiogénesis, a partir del estudio de 78 tumores primarios de la mama con 231 genes inicialmente. Fue desarrollado por Marc J. Van de Vijver y Laura J. Van't veer, del Instituto de Cáncer y Centro de genética Biomédica de Amsterdam. La prueba fue validada en estudios en los cuales los pacientes ya tenían cierto tiempo de seguimiento —diez años en promedio— concluyendo con buena correlación entre la categoría de riesgo y la recaída a diez años (19) (28) y que agregó información pronóstica independiente a la provista por clasificaciones clínicas, tales como Adjuvant Online, Índice pronóstico de Nottingham y clasificación de Saint Gallen 2005 y parámetros clínicos y patológicos estándar, edad, grado histológico, receptores hormonales, etc. (29).

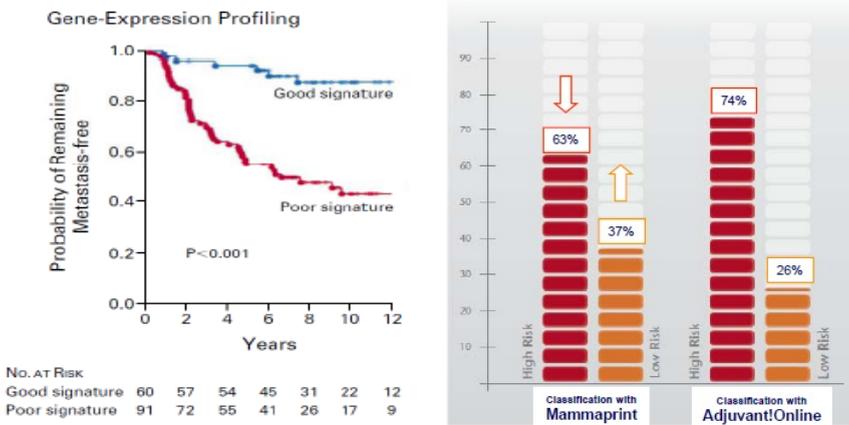


Figura 6. Resultados MammaPrint y correspondencia con AdjuvantOnline.

Se constituyó en la primera prueba que usa *microarrays* de ADN en ser comercializada, requiere tejido fresco congelado o en solución preservadora de ARN. Fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en febrero 2007, indicado en Estadio I y II, en mujeres de cualquier edad, ganglios negativos, receptores hormonales positivos o negativos. Se ubica la lesión en dos categorías de riesgo de metástasis de acuerdo a una puntuación pronóstica en “Pobre pronóstico o Alto Riesgo” y “Buen pronóstico o Bajo Riesgo” (ver figura 6). Los pacientes de alto riesgo deberían ser tratados con quimioterapias más agresivas comparado a pacientes de bajo riesgo,

en este último además podría considerarse no quimioterapia. Más recientemente ha sido validado en estudios de pacientes con ganglios positivos (30) sugiriendo que puede ser un fuerte predictor pronóstico en pacientes con 1-3 ganglios axilares positivos. Sin embargo, hasta los momentos, no es una indicación formal en este grupo. El estudio prospectivo denominado MINDACT (The Microarray in Node-negative Disease may Avoid Chemotherapy), patrocinado por EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) inició reclutamiento en agosto de 2007, incluyendo 6.000 pacientes en nueve países, incluye pacientes con ganglios negativos y positivos hasta tres ganglios. En este estudio se evalúa en cada caso los criterios clínicos patológicos por Adjuvant! Online y la categoría de riesgo por la prueba MammaPrint. Si ambos coinciden en alto riesgo, el paciente recibe quimioterapia adyuvante, si ambos coinciden en bajo riesgo, los pacientes solo recibirán tratamiento hormonal y, en caso de haber discordancia, los pacientes serán distribuidos aleatoriamente a recibir tratamiento con base en el test genómico o clínico patológicos. Hubo 23 % de los pacientes con alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico, los cuales no recibieron quimioterapia observando que la tasa de supervivencia libre de enfermedad (SLE) a cinco años fue 94,7 %, observando que la diferencia absoluta en SLE con los pacientes que recibieron quimioterapia fue 1,5. No hubo diferencia en SLE en los subgrupos de pacientes con Receptores hormonales positivos, Her2neu negativo y ganglios positivos o negativos. Concluyen que aproximadamente el 46 % de las pacientes de alto riesgo clínico podrían no requerir quimioterapia adyuvante (31).

Otro test genómico es el OncotypeDx (Genomic Health), un perfil de expresión genética que evalúa 21 genes. Dieciséis de ellos relacionados con proliferación celular, invasión tisular, estrógeno y Her 2 más cinco genes de referencia identificados a partir de un proceso de selección que incluyó 250 genes de muestras de tumor de pacientes con estadios tempranos, receptores hormonales positivos y ganglios negativos. Desarrollado por Soonmyung Paik y colaboradores, del grupo cooperativo NSABP (**National Surgical Adjuvant** Breast and Bowel Project) en Pittsburg en conjunto con el Laboratorio de genómica, Genomic Health, en California (32). Se realiza a través de la técnica de Reacción de cadena Polimerasa en Tiempo Real (RT-PCR) optimizada para la evaluación de la expresión genética en tejido embebido en parafina. Los resultados de este test reportan puntuación de recurrencia que categoriza el riesgo de recaída a distancia a diez años en tres categorías: bajo (puntuación de 1 a 17), intermedio (18-30) y alto (≥ 31). La prueba ha sido sometida a validación en muestras tumorales de estudios clínicos

ya con largo seguimiento (≥ 14 años), tales como el estudio NSABP B14 (“Tamoxifeno en pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos y receptores hormonales negativos”) (33) (34) y NSABP B20 (“Quimioterapia y tamoxifeno vs tamoxifeno solo en el manejo del cáncer de mama primario, ganglios negativos y receptores de estrógeno positivos”) (35) (36). En estos estudios de validación se observó buena correlación entre las categorías de riesgo determinadas por OncotypeDx y la recaída a diez años que se habían reportado en los estudios, se observó además que la mayoría de estos pacientes, poco más de la mitad, se incluyen dentro de la categoría de bajo riesgo de recaída y que la posibilidad de recaída aumenta progresivamente, linealmente, a medida que aumenta la puntuación de recurrencia, así determinada por el test OncotypeDx. Se observó además que el estudio OncotypeDx agregaba información adicional a los factores clínicos patológicos usados de rutina, observándose que 44 % de las mujeres menores de 40 años presentaron categoría de las mujeres con tumores mayores de 4 cm tuvieron categoría de bajo riesgo y que algunas pacientes con tumores menores de 1 cm presentaron riesgo intermedio o alto, además 20 % de los tumores pobremente diferenciados son de bajo riesgo de recaída. Esta prueba está indicada para aquellos pacientes con tumores en estadios tempranos I y II, con ganglios negativos y receptores hormonales positivos. En diciembre 2009, fue publicada la experiencia con este test en ganglios positivos (37). Se evidenció que un grupo de pacientes con ganglios positivos están en la categoría de bajo riesgo por lo que no se benefician de quimioterapia —en este estudio, la quimioterapia fue CAF -ciclofosfamida, adriamicina-fluorouracilo— y los que presentan mayor beneficio son los que están en la categoría de riesgo alto (> 31). Igualmente, la sobrevida libre de enfermedad fue más corta en pacientes con alto riesgo que en pacientes de bajo riesgo, independientemente del número de ganglios comprometidos.

Recientemente, en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) 2018, se presentaron los resultados del estudio prospectivo denominado TAYLORx (The Trial Assigning Individualized Options for Treatment) (38), estudio Fase III, de quimioterapia y terapia endocrina vs terapia endocrina sola en cáncer de mama con receptores hormonales positivos, Her 2 negativo, ganglios negativos y riesgo intermedio por OncotypeDx, patrocinado por el Instituto Nacional de Cáncer y conducido por el grupo cooperativo North American Breast Cancer Intergroup y coordinado por el grupo denominado ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group). En este estudio se incluyeron 10.253 pacientes, de las cuales 6.711 (65,5 %) tuvo riesgo intermedio por un nivel de puntuación de 11-25, de acuerdo a lo establecido

en el diseño del estudio. Estos pacientes con categoría de riesgo intermedia, fueron distribuidos aleatoriamente a recibir quimioterapia adyuvante adicional a la terapia hormonal vs terapia hormonal solamente, de manera de evaluar si este grupo se beneficia o no de tratamiento con quimioterapia. Con nueve años de seguimiento, la terapia endocrina sola no fue inferior a quimioterapia en términos de sobrevida libre de enfermedad (HR 1,08), intervalo libre de recaída (HR 1,12) ni sobrevida global (HR 0,97), por lo que concluyen que la mayoría de las pacientes con puntuación intermedia no ameritan quimioterapia. De manera que todas las pacientes mayores de 50 años con puntuación de 11 a 25, no ameritan quimioterapia adyuvante. En el análisis de subgrupos por edad, se observó que las pacientes de 50 años o menos con puntuación intermedia de 16 a 25 —64 % de la población de 50 años o menos— sí tuvieron beneficio de recibir quimioterapia además de la terapia endocrina mientras que las pacientes con puntuación intermedia de 11 a 15 —36 % de la población de 50 años o menos—, no amerita quimioterapia.

Conclusiones

A lo largo de la última década hemos pasado de la oncología empírica a la oncología genómica y molecular. Nuestro entendimiento y tratamiento del cáncer de mama ha sufrido una metamorfosis, cambiando desde la visión de la enfermedad homogénea (“la misma talla para todos”) a aprender que se trata de una enfermedad heterogénea, que amerita terapia individualizada y dirigida de acuerdo al subtipo molecular y categorías de riesgo guiadas por el análisis del perfil de expresión genética del tumor.

En vista de que ya es un hecho reconocido que los subtipos moleculares tienen diferentes factores de riesgo epidemiológicos e historia natural, diferente respuesta a terapia sistémica y a las terapias locales, es importante establecer estos subtipos a la hora de tomar decisiones terapéuticas por lo que ya estos conceptos han sido incorporados en reuniones internacionales de consensos tales como el Consenso de Saint Gallen (39) en la toma de decisiones para administrar tratamiento adyuvante con quimioterapia y en guías de orientación terapéutica como las Guías de NCCN (National Comprehensive Cancer Network) (40) 2011 y las guías de ASCO (American Society Clinical Oncology), tanto para el tratamiento adyuvante como para la enfermedad avanzada. En estas recomendaciones se considera a la inmunohistoquímica como buen método para la aproximación del subtipo molecular.

Igualmente, diferentes consensos, incluidos los anteriormente mencionados, consideran el uso de perfiles de expresión genética a la hora de establecer la categoría de riesgo de recaída del paciente en la toma de decisiones para tratamiento adyuvante con quimioterapia sistémica.

Bibliografía

1. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21(17): p. 3357-3365.
2. Olivotto IA, Bajdik CD, Ravdin PM. Population-based validation of the prognostic model adjuvant! For early breastcancer. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23(12): p. 2716-2725.
3. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, Van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees C. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;(406): p. 747-752.
4. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression datasets. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;(100): p. 8418-8423.
5. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM. Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;(100): p. 10393-10398.
6. Loi S, Haibe-Kains B, Desmedt C. Definition of clinically distinct molecular subtypes in estrogen receptor-positive breast carcinomas through genomic grade. *J Clin Oncol.* 2007;(25): p. 1239-1246.
7. Lakhani SR, Reis-Filho JS, Fulford L. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype. *Clin Cancer Res.* 2005;(11): p. 5175-5180.
8. Glinisky GV. Stem cell origin of death from- cancer phenotypes of human prostate and breast cancers. *Stem Cell Rev.* 2007;(3): p. 79-93.
9. Kakarala M, Wicha MS. Implications of the cancer stem-cell hypothesis for breast cancer prevention and therapy. *J Clin Oncol.* 2008;(26): p. 2813-2820.

10. Rouzier R, Perou CM, Symmans WF. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005;(11): p. 5678-5685.
11. Livasy CA, Karaca G, Nanda R. Phenotypic evaluation of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Mod Pathol.* 2006;(19): p. 264-271.
12. Fulford LG, Easton DF, Reis-Filho JS. Specific morphological features predictive for the basal phenotype in grade 3 invasive ductal carcinoma of breast. *Histopathology.* 2006;(49): p. 22-34.
13. Fadare O, Tavassoli FA. The phenotypic spectrum of basal-like breast cancers: a critical appraisal. *Adv Anat Pathol.* 2007;(14): p. 359-373.
14. Diaz LK, Cryns VL, Symmans WF. Triple negative breast carcinoma and the basal phenotype: from expression profiling to clinical practice. *Adv Anat Pathol.* 2007;(14): p. 419-430.
15. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;(13): p. 4429-4434.
16. Schnitt SJ. *Modern Pathology.* 2010;(23): p. S60-S64.
17. Anderson WF, Chen BE, Jatoi I, Rosenberg PS. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;(100): p. 121-126.
18. Hu Z, Fan C, Oh DS. The molecular portraits of breast tumors are conserved across microarray platforms. *BMC Genomics.* 2006;(7): p. 96.
19. Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *N Engl J Med.* 2002;(347): p. 1999-2009.
20. Sandhu R, Parker JS, Jones WD, Livasy CA, Coleman WB. Microarray-Based Gene Expression Profiling for Molecular Classification of Breast Cancer and Identification of New Targets for Therapy. 2010; 41(6): p. 364-372.
21. Cheang MC, Chia SK, Voduc D. Ki67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2009;(101): p. 736-750.

22. Farmer P, Bonnefoi H, Becette V. Identification of molecular apocrine breast tumours by microarray analysis. *Oncogene*. 2005;(24): p. 4660-4671.
23. Doane AS, Danso M, Lal P. An estrogen receptor-negative breast cancer subset characterized by a hormonally regulated transcriptional program and response to androgen. *Oncogene*. 2006;(25): p. 3994-4008.
24. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol*. 2008;(26): p. 3785-3730.
25. Robson M, Ah Im S, Senkus E. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;(377): p. 523-533.
26. Lehmann BD, Bauer JA, Chen X. Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies. *J. Clin Invest*. 2011 July; 121(7): p. 2750-2767.
27. Lehmann BD, Jovanović B, Chen X. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One*. 2016 June; 16(11): p. e0157368.
28. Van't Veer LJ, Dai H, Van de Vijver MJ. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002;(415): p. 530-536.
29. Buyse M, Loi S, Van't Veer L, Viale G, Delorenzi M, Glas AM. Validation and Clinical Utility of a 70-Gene Prognostic Signature for Women With Node-Negative Breast Cancer. *J. of the National Cancer Institute*. 2006; 98(17): p. 1185-1192.
30. Mook S. The Amsterdam 70-Gene Signature Predicts Outcome in Breast Cancer Patients With 1-3 Positive Axillary Lymph Nodes. *SABCS 2007*. Poster Abst 1064.
31. Cardoso F, Van't Veer L, Bogaerts J. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2016;(375): p. 717-729.
32. Paik S, Shak S, Tang G. A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen- treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2004;(351): p. 2817-2826.

33. Fisher B, Costantino J, Redmond C. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen- receptor-positive tumors. *N Engl J Med.* 1989;(320): p. 479-484.
34. Habel LA, Shak S, Jacobs MK. population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. *Breast Cancer Res.* 2006;(8): p. R25.
35. Fisher B, Dignam J, Wolmark N. Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1997;(89): p. 1673-1682.
36. Paik S, Tang G, Shak S. Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;(24): p. 3726-3734.
37. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi G, Livingston R, Ravdin P, et al. Prognostic and predictive value of the 21 gene recurrence score assay in postmenopausal women with node positive, oestrogen receptor positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomized trial. *Breast Cancer. Lancet Oncol.* 2010; 11(1): p. 55-65.
38. Sparano J, Gray R, Wood W. TAILORx: Phase III trial of chemoendocrine therapy versus endocrine therapy alone in hormone receptor-positive, HER2-negative, node-negative breast cancer and an intermediate prognosis 21-gene recurrence score. *J Clin Oncol.* 2018;(36): p. suppl; abstr LBA1.
39. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, Gelber RD, Thürlimann B, Senn HJ. Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology.* 2011.
40. NCCN. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast cancer Version 2. [Online]. Available from: www.nccn.com.

CAPÍTULO XXVI
GENÉTICA EN CÁNCER DE MAMA

DRA. AÍDA FALCÓN DE VARGAS

Recuento histórico

La presencia de cáncer de mama en familias ha sido reportada desde la antigua Roma. Desde el punto de vista médico, los primeros reportes ocurrieron en el siglo XIX cuando el médico francés Paul Broca y su contemporáneo, el cirujano británico Sir James Paget, realizaron independientemente estudios sobre cáncer de mama en un considerable número de familias. El interés de Broca estuvo determinado por la presencia de la enfermedad en la familia de su esposa, reportada como descendientes de “Madame Z”, en la que la enfermedad estuvo presente en cuatro generaciones (ver figura 1) (1). Solo el efecto de un único gen puede ser considerado en este patrón de transmisión, y así lo defendió Piaget en 1853, “La proporción de casos en los que transmisión hereditaria es manifiesta es en verdad baja”. En 160 pacientes con cáncer, 26 o muy cercano a un sexto, conocían el cáncer en sus familias. “La proporción puede parecer trivial, pero es mayor que lo

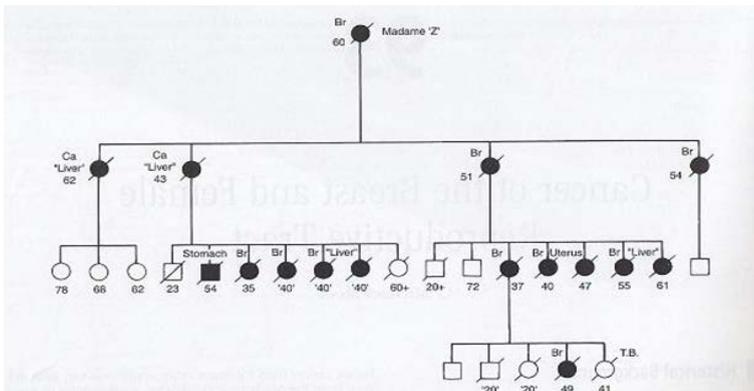


Figura 1. Genealogía de “Madame Z” (Bracca,1886).

Las figuras llenas representan pacientes con cáncer. Br (breast-mama).

- mujeres
- mujeres afectadas con cáncer
- hombres
- hombres afectados con cáncer
- / fallecido

Números bajo los símbolos: edad al fallecer los pacientes.

que se podría atribuir al azar, y su importancia se corrobora por el hecho de estar tantos miembros de una misma familia afectados”. Ninguno de los dos invocó principios de herencia, aun cuando Gregor Mendel fue un contemporáneo. No se mencionaban otros factores ambientales que pudiesen haber influenciado la expresión de este carácter hereditario. De cualquier forma, el conocimiento de los factores genéticos permaneció como un enigma hasta las décadas finales del siglo XX (2).

El cáncer de ovario familiar recibió menos atención en el pasado, aun cuando su ocurrencia fue mencionada por Olshausen en su tesis en 1877 (3).

Aspectos genéticos

La genética médica se centra habitualmente en el estudio de los raros trastornos cromosómicos unifactoriales y monogénicos. Enfermedades como el cáncer son responsables, sin embargo, de la gran mayoría de la morbi-mortalidad tanto en los países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. En el futuro, las conocidas como enfermedades frecuentes o comunes, entre las que se incluye el cáncer, cobrarán una mayor importancia.

Estas enfermedades comunes no muestran por lo general un patrón de herencia simple. Por el contrario, cada vez es más evidente la multiplicidad de factores involucrados en el origen de las mismas, desde factores genéticos múltiples que interactúan entre sí y aquellos que interactúan con los factores ambientales de un modo complejo. Es infrecuente que tanto los factores genéticos o ambientales sean responsables exclusivos de un trastorno o enfermedad determinada en un individuo. Por lo general, ambos factores genéticos y ambientales contribuyen conjuntamente en la aparición de la enfermedad, aun cuando en ocasiones uno de ellos puede parecer más importante que los otros. En la mayoría de los casos, ambos factores tanto genéticos como ambientales están implicados en el origen de estas patologías.

Para muchas de las enfermedades comunes un porcentaje pequeño pero significativo de los casos se debe a causas únicamente genéticas, aunque el principal porcentaje de la base genética de las enfermedades frecuentes puede considerarse debido a una predisposición hereditaria o a predisposición genética.

La mayor parte de estas patologías resultan de una compleja interacción de los efectos de múltiples genes diferentes, la denominada herencia poligénica, con factores e influencias ambientales, lo que se conoce como herencia multifactorial.

Al referirnos al cáncer, es importante tener en consideración que los factores ambientales son en muchas ocasiones la causa principal del desarrollo de la enfermedad.

Existen determinados tipos de cáncer en los que los factores ambientales son de máxima importancia, mientras que la herencia parece no tomar parte en su origen. Esto ocurre en los llamados cáncer de tipo industrial, en los que la enfermedad resulta de la exposición prolongada a químicos carcinogénicos. Esto ha sido demostrado en obreros que trabajan con el alquitrán y desarrollan cáncer de piel, con anilina teñida y desarrollan cáncer de vejiga, angiosarcoma en aquellos que procesan polivinilo clorado (PVC) y cáncer de pulmón en quienes manipulan amianto.

En otros tipos de cáncer, no siempre es obvia la distinción etiológica entre los factores genéticos y ambientales, permitiendo esclarecer la preponderancia de unos sobre los otros, estableciendo el origen de los mismos.

En la mayoría de los diferentes tipos de cáncer, no existe un modelo único claro que explique su herencia, así como una clara definición de las causas ambientales que participan en la etiopatogenia de los mismos.

En unos, como en el cáncer de mama e intestino, los factores genéticos juegan un papel muy importante, aunque no exclusivo, en su etiología. Evidencias en estudios de combinación epidemiológica, familiar y de gemelos, en las enfermedades asociadas, en los factores bioquímicos y en los estudios realizados en animales, han permitido establecer diferencias entre los factores genéticos y ambientales (4) (5) (6) (7).

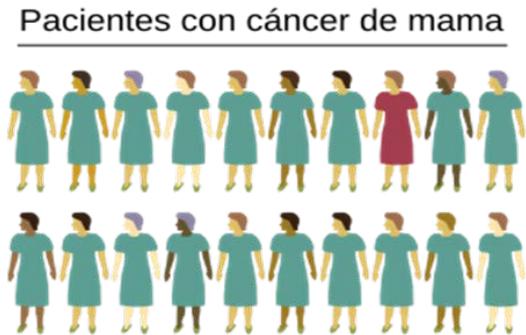


Figura 2. Distinción etiológica entre los factores genéticos y ambientales en el Cáncer de Mama.

- Factores Heredado(s)
- Otro (s) factor (es)

Solo el 5-10 % de cánceres de mama son hereditarios; el 90 % restante tiene también un componente genético, pero esporádico, es decir, no heredable. Solo una pequeña proporción es consecuencia de uno o más genes mutados, heredados de los progenitores, mientras que el 95 % restante se produce de forma esporádica (ver figura 2).

Estudios epidemiológicos en cáncer de mama

El cáncer de mama es el más común entre las mujeres. Múltiples factores de riesgo han sido bien estudiados, tales como el historial reproductivo, estableciendo la nuliparidad y no la multiparidad, como mayor factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama.

Con relación a la edad de la paciente al primer embarazo y el riesgo de padecer cáncer de mama, ha sido establecido que mientras más joven es la paciente al presentar el primer embarazo, el riesgo de desarrollar cáncer de mama es menor. Igualmente, mientras más tarde sea la aparición del primer ciclo menstrual o menarquía, el riesgo de padecer cáncer de mama es mayor (tabla 1).

Tabla 1. Riesgo empírico de Cáncer de Mama.

Individuo a riesgo	Riesgo relativo Cáncer de mama
Familiar 1er grado	~2
Familiar 1er grado afectado edad <45	2.1-5
Familiar 1er grado c/ cáncer bilateral	~6
Dos familiares en 1er grado	2.5 (influencia edad aparición)
Familiar en 2do grado	1.4
Hombre familiar en 1er grado	2-3 (p/mujeres) 6.1 (p/hombres)
Familiar en 1er grado con cáncer de ovario	1.3-1.9 (4 para cáncer de ovario)
Menarquía temprana <12ª (vs >15ª)	1.3
Nuliparidad (vs 1er embarazo < 20ª)	1.9
1er embarazo > 24ª (vs < 20ª)	1.6
Menopausia >55ª (vs 44-55ª)	1.5
TRH Postmenopáusico (vs nunca tratada)	1.4
Talla: percentile 90th (vs percentile 10th)	1.4
Obesidad percentile 90th (vs percentile 10th)	0.8 (<50a) 1.2 (>50a)
Alcohol (1 trago vs. ninguno)	1.4
Hiperplasia atípica severa en biopsia	~4

TRH, Terapia de reemplazo hormonal

Datos tomados de referencias (1) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19).

Si consideramos la incidencia de cáncer de mama en las diferentes poblaciones, veremos que varía considerablemente, produciéndose la más alta incidencia en Norteamérica y en Europa occidental, en tanto que en mujeres de origen japonés y chino, la incidencia es ocho veces menor (1).

Estudios realizados en poblaciones inmigrantes procedentes de áreas de baja incidencia hacia aquellas de incidencia más alta, han demostrado que el riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta con el tiempo hasta alcanzar los índices de la población nativa. Este hecho sustenta el argumento de que el cáncer de mama tiene un componente ambiental significativo.

Estudios familiares en cáncer de mama

Estudios familiares en cáncer de mama han demostrado que la posibilidad de que una mujer pariente en primer grado de una paciente con cáncer de mama, desarrolle el cáncer se encuentra entre 1,8 y tres veces el riesgo que existe para la población general.

La variación del riesgo va a depender de la edad en la que el familiar presente el cáncer, aumentando este riesgo cuanto más joven lo presente (5).

Los estudios familiares realizados sobre el cáncer de mama demuestran que el riesgo de desarrollar cáncer de mama para una mujer aumenta en relación a cuántos parientes mujeres se vean afectados y a cuánto más temprano haya sido la edad de presentación. Si la edad de aparición en familiares afectadas es temprana, menores a 50 años, el patrón hereditario se comporta como un gen dominante. Por el contrario, las familias que presentan cáncer de mama a edades avanzadas no muestran riesgo aumentado al riesgo que se observa en la población general (8).

Algunas revisiones de series de pacientes con cáncer de mama publicadas internacionalmente han corroborado estas afirmaciones. Es importante recalcar que esos estudios realizados en diversas poblaciones y grupos étnicos, que incluyen norteamericanos blancos, negros, suecos, islandeses, franceses, británicos, italianos y griegos, tienen resultados similares (ver tabla 1). Un estudio realizado en Estados Unidos reporta falta de evidencias de heredabilidad entre mujeres de origen hispánico, pero esto requiere ser verificado (1).

La mayoría de estas series reafirman hechos ya mencionados, enfatizando el hecho de que el antecedente de una historia familiar positiva para la condición es tal vez el más fuerte predictor de riesgo individual, más

importante aún que un diagnóstico histológico de, por ejemplo, una severa hiperplasia atípica del epitelio mamario, pero estos estudios no correlacionan los hallazgos con genes del cáncer de mama, ni con modos de herencia (ver tabla 1) (1) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20).

Citogenética en cáncer de mama

En 1969 se describió e identificó por primera vez un marcador cromosómico asociado con una enfermedad hemato-oncológica, el cromosoma Filadelfia (PH) en la leucemia mieloide crónica (LMC), siendo esto seguido de un sinnúmero de hallazgos en los años sucesivos (1) que llevaron a la correcta identificación de los cromosomas habitualmente alterados en los diferentes tipos de procesos malignos. Numerosas alteraciones cromosómicas han sido identificadas en cáncer de mama: aneuploidías autosómicas con ganancia de cromosomas con mayor afectación a los cromosomas 1, 9, 11, 12, 8q, 17q, 1q, 20q, 11q, 6q y con pérdida de cromosomas con mayor afectación a los cromosomas 8, 9, 12, 16, 16q, 13q, 11q y 8p.

Como factor pronóstico, las ganancias en 1q y 11q13 han sido relacionadas a mayor incidencia de recidivas. Pacientes con pérdidas en 16q han sido positivas para la sobreexpresión de Bcl-2 y 75 % de ellas sin afectación ganglionar. Esta alteración ha sido observada en 46,7 % de los casos positivos para la expresión de receptores de estrógenos (1) (21).

Otros marcadores citogenéticos de malignidad observados en cáncer de mama son las rupturas de cromátidas, la segregación de acrocéntricos, dicéntricos, trirradios, cuadrirradios y grandes poliploidías >96 cromosomas.

Mutaciones somáticas en el cáncer de mama

Las mutaciones son cambios que ocurren en el ADN del individuo. La mayoría de estos cambios no producen cáncer. Generalmente, estos cambios son reparados por el individuo, pero en ocasiones una mutación puede dar origen a células cancerosas.

Hay dos categorías de mutaciones que originan cáncer:

Las mutaciones esporádicas: son aquellas que ocurren por error o por azar y luego se repiten por multiplicación celular. Estos errores ocurren con mayor frecuencia en edad avanzada. La exposición a radiaciones o a ciertos agentes químicos puede causar cambios genéticos. La mayoría de los tipos de cáncer ocurren por mutaciones genéticas al azar. Estas mutaciones pueden parecer ser hereditarias.

Las mutaciones hereditarias: presentes al nacimiento, son heredadas usualmente de la madre o el padre. Las mutaciones hereditarias son responsables de aproximadamente el 10 % de los casos de cáncer. Algún tipo de estas mutaciones coloca a un individuo en un riesgo superior al de población general de desarrollar cáncer.

El desarrollo de cáncer de mama está asociado en algunos casos a múltiples mutaciones somáticas. Algunas mutaciones identificadas incluyen la amplificación de los oncogenes *erb-B1*, *erbB2*, *myc*, *int-2*, así como la pérdida de heterocigocidad en un buen número de cromosomas y en diversos sitios, entre los que se encuentran 1q, 3p, 11p, 13q y 17p. En muchos de los tumores que presentan pérdida de heterocigocidad, la pérdida del alelo tiene lugar en 2-4 de los sitios, lo que sugiere acumulación de alteraciones.

El análisis de estas mutaciones ha sido considerado como marcadores pronóstico. La presencia o ausencia de estas mutaciones se ha utilizado para intentar predecir el intervalo de tiempo de supervivencia o de ausencia de la enfermedad previa a recaídas y de la supervivencia total.

La misma mutación identificada en un tumor cancerígeno puede aparecer en otros tipos de cáncer en sitios diferentes en distintos individuos, lo que sugiere que puede ser una consecuencia de la heterogeneidad mutacional, de la interacción con variaciones polimórficas heredadas en otros genes o de una gran variedad de agentes ambientales interactuando (21) (22).

Bases genéticas de las mutaciones

La conversión o la activación de un proto-oncogén a oncogén suele comprender una mutación con ganancia de función. Tres mecanismos pueden producir oncogenes a partir de proto-oncogenes: 1. Mutaciones puntuales en un proto-oncogén que genera un producto proteico constitutivo activo; 2. Reduplicación localizada (amplificación génica) de un segmento de ADN que incluye un proto-oncogén, lo que conduce a la expresión excesiva de la proteína codificada; 3. Translocación cromosómica que ubica un gen regulador del crecimiento bajo el control de un estimulador diferente e induce la expresión inadecuada del gen.

Un oncogén derivado del primer mecanismo codifica una onco-proteína que difiere ligeramente de la proteína normal codificada por el proto-oncogén correspondiente.

Los últimos dos mecanismos generan oncogenes cuyos productos proteicos son idénticos a las proteínas normales; su efecto oncogénico se debe a la expresión con niveles superiores a los normales o en células en las cuales su expresión no es normal.

Las mutaciones con ganancia de función que convierten los proto-oncogenes en oncogenes, actúan en forma dominante, es decir, las mutaciones de uno solo de los dos alelos son suficientes para inducir cáncer.

Las mutaciones con pérdida de función en genes onco-supresores de tumor son oncogénicas. Por lo general los genes onco-supresores de tumor codifican proteínas que inhiben la proliferación celular. La pérdida de uno o más de estos frenos contribuye al desarrollo de numerosos tipos de cáncer. Se conocen cinco clases de proteínas codificadas por genes onco-supresores: 1. Proteínas intracelulares (p16, ciclina-cinasa), que regulan e inhiben la progresión a través de un estadio específico del ciclo celular; 2. Receptores de hormonas secretadas (factor de crecimiento derivado de tumor β que actúan como inhibidores de la proliferación celular); 3. Proteínas de control de puntos clave, que detienen el ciclo celular si está dañado el ADN o los cromosomas son anómalos; 4. Proteínas que estimulan la apoptosis; 5. Enzimas que participan en la reparación del ADN.

En consecuencia, se considera que las mutaciones con pérdida de la función en los genes codificadores de enzimas reparadoras de ADN favorecen la inactivación de otros genes onco-supresores, además de la inactivación de oncogenes. Mientras que es suficiente una copia del gen onco-supresor para controlar la proliferación celular, para estimular el desarrollo de un tumor se deben perder o inactivar ambos alelos, por lo que estas mutaciones actúan en forma recesiva.

Los genes onco-supresores de muchos tipos de cáncer presentan deleciones o mutaciones puntuales que impiden la síntesis de algunas proteínas o conducen a la producción de una proteína no funcional.

Una predisposición hereditaria relacionada con estos mecanismos ha sido señalada en el retinoblastoma hereditario con gen onco-supresor APC y en el cáncer de mama con BRCA1, otro gen onco-supresor.

Las mujeres que heredan un alelo BRCA1 mutante tienen 60 % de probabilidad de desarrollar cáncer de mama antes de los 50 años, mientras que las que heredan dos alelos BRCA1 normales solo tienen una probabilidad de 2 %.

En las mujeres con cáncer de mama hereditario, se requiere la pérdida del segundo alelo BRCA1, junto con otras mutaciones, para que una célula normal se transforme en maligna (21) (22) (23) (24).

Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son causa de la mayoría de los casos de cáncer hereditario de mama y de ovario. Entre judíos aske-nazíes, está presente una mutación BRCA1 en una mayor proporción que entre otras poblaciones. Los productos de los genes BRCA1 y BRCA2 están involucrados en la reparación de las rupturas de la doble cadena de ADN. Esto normalmente ocurre mediante recombinación homóloga. En ausencia de BRCA1 y BRCA2 normales, las células muestran cromosomas morfológicamente anormales, lo que se atribuye a una replicación defectuosa. Clínicamente, la mutación de estos genes es responsable del 5-6 % de todos los casos de cáncer de mama y de una proporción importante, entre 11-15 % de los casos de cáncer de mama y ovario.

La asociación de mutaciones BRCA1 y BRCA2 con cáncer de mama y ovario no está del todo clara, pero se considera está relacionada con la expresión de los receptores estrogénicos en estos tejidos (21) (22) (23) (24) (25).

Genes humanos BRCA1 Y BRCA2

Un oncogén es cualquier gen que codifica una proteína capaz de transformar las células de un cultivo o de inducir cáncer en los animales. De los muchos oncogenes conocidos, la gran mayoría deriva de genes celulares normales —o sea, de proto-oncogenes—, cuyos productos participan de las vías de control de crecimiento celular.

Los genes implicados en cáncer de mama familiar, clásicamente, son los genes supresores tumorales, BRCA1 y BRCA2, al igual que el proto-onco-genes p53.

El gen BRCA1 (OMIM113705) es un gen humano que pertenece a la clase de genes conocidos como genes supresores tumorales, que regulan el ciclo celular previniendo la proliferación celular no controlada. Es un gen largo, de 24 exones que codifican una proteína de 1,863 aminoácidos. Se ha localizado en el cromosoma 17 (17q12-q23) (ver figura 3A). Se asocia con el cáncer de mama tipo I, de comienzo temprano, cáncer de ovario y cáncer de trompas de Falopio. Es responsable de aproximadamente el 45 % del cáncer de mama en familias que solo presentan cáncer de mama (OMIM113705) y

del 90 % de los casos en las familias con cáncer de mama y ovario (OMIM 604370). Puede asociarse al cáncer de mama en el hombre, cáncer de páncreas, cáncer testicular y cáncer de próstata de aparición temprana (26) (27) (28) (29) (30) (31).

Un segundo gen, el gen BRCA2 (OMIM600185) ha sido relacionado con susceptibilidad al cáncer de mama; fue localizado en el brazo largo del cromosoma 13 (13.q12) (ver figura 3B). Puede asociarse con cáncer de ovario (OMIM612555). Se asocia con mayor frecuencia al cáncer de mama en el hombre, cáncer de próstata y cáncer de páncreas (26).

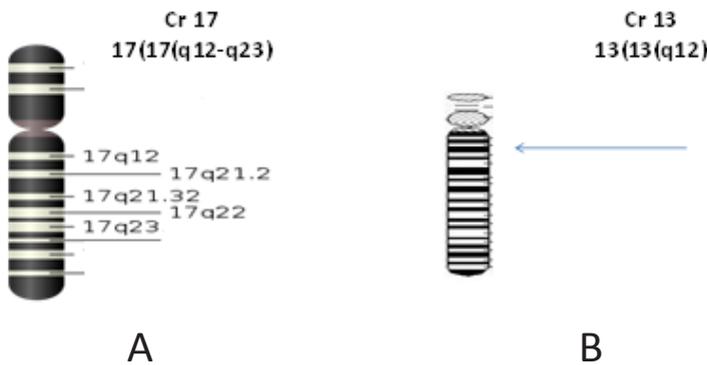


Figura 3 A. Localización Gen BRCA1 en Cr17 17(17q12-q23)
 Figura 3 B. Localización Gen BRCA2 en Cr13 13(13q12)

La discusión de las bases hereditarias del cáncer de mama y ovario hereditarios se centran en el estudio de las mutaciones germinales de los genes BRCA1 y BRCA2 (30). Normalmente, las proteínas codificadas por los genes BRCA1 y BRCA2 previenen la malignización, ayudando en la reparación de mutaciones que pueden ocurrir en otros genes, transformando esos genes en genes supresores tumorales.

No obstante, una mutación heredada en cualquiera de estos genes incrementa la posibilidad de transformación maligna. En cáncer de mama y ovario, como mencionamos, esta transformación se asocia con expresión de receptores estrogénicos de estos tejidos.

Aproximadamente 7 % de casos de cáncer de mama y 11-15 % de casos de cáncer de ovario se asocian con un patrón de herencia autosómica dominante de las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 (ver figura 4 A y B).

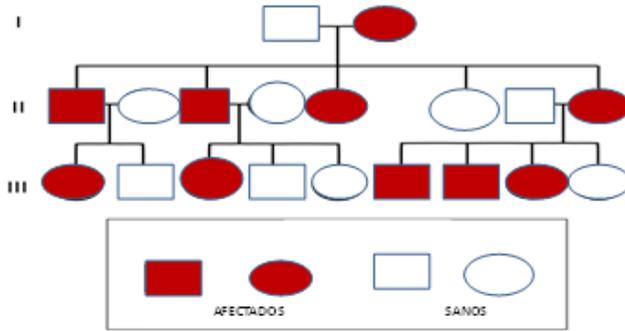


Figura 4 A. Patrón de herencia autosómica dominante. Mujer afectada con cáncer de mama. 2 hijos varones y 2 hijas hembras afectadas con cáncer de mama. 3 nietas y dos nietos afectados con cáncer de mama.

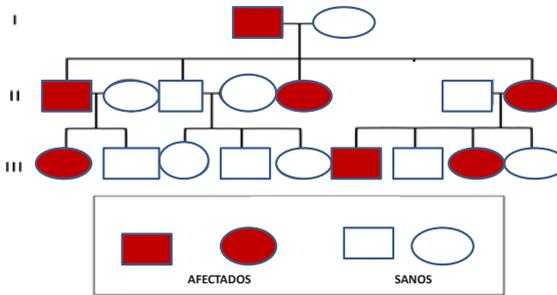


Figura 4 B. Patrón de herencia autosómica dominante. Mujer afectada con cáncer de mama. 1 hijo varón y 2 hijas hembras afectadas con cáncer de mama. 2 nietas y un nieto afectados con cáncer de mama.

Las mutaciones BRCA1 y 2 incrementan el riesgo de desarrollar cáncer y son las responsables de la mayoría de los casos de cáncer de mama y ovario familiar. La mutación se hereda con un patrón autosómico dominante, en los portadores de mutación. Los portadores de mutaciones BRCA1 o BRCA2, la transmiten con un patrón autosómico dominante (ver figura 5 A y B) y tienen un riesgo de desarrollar hasta un 87 % cáncer de mama y hasta un 44 % cáncer de ovario para la edad de 70 años. Los portadores de mutación, que han desarrollado ya cáncer, tienen un incremento significativo en el riesgo de desarrollar un segundo cáncer.

Casi todos los tumores humanos contienen mutaciones inactivadoras en proteínas que, en condiciones normales actúan en puntos de control esenciales del ciclo celular como p53, para detener el ciclo si el paso previo se cumplió en forma incorrecta o si ocurrió un daño al ADN.

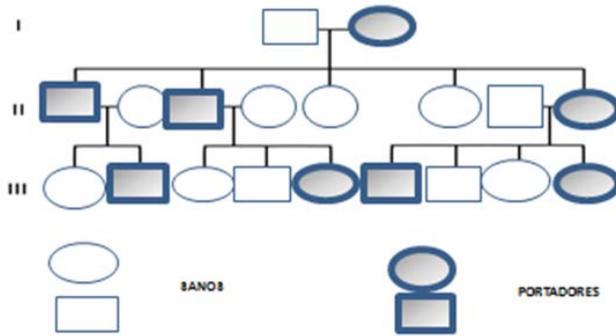


Figura 5 A. Mujer portadora de mutación AD: 3 hijos portadores; 2 hijos no portadores 4 nietos portadores. 5 nietos no portadores.

De un modo similar se encuentra una proteína ras constitutiva activa en varios tumores humanos de diverso origen. El gen ras es un proto-oncogén que codifica una proteína transdutora de señales intracelulares (21) (22) (23) (24).

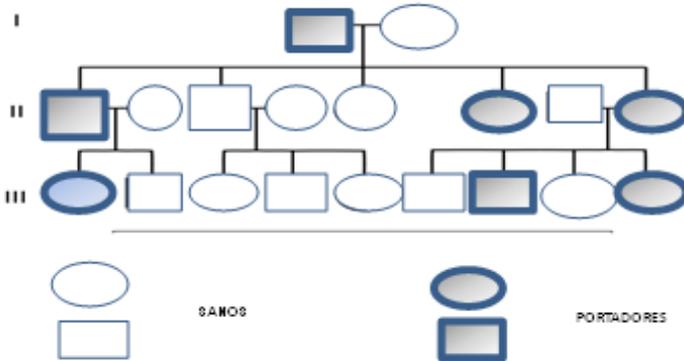


Figura 5 B Hombre portador de mutación AD: 3 hijos portadores; 2 hijos no portadores 3 nietos portadores. 6 nietos no portadores.

Correlación genotipo-fenotipo

Muchas alteraciones genéticas son muy variables en cuanto a la severidad de sus manifestaciones o en cuanto a los aspectos particulares con que debuta la alteración en cada individuo. El avance de la genética molecular ha permitido la identificación de mutaciones que están presentes en cada tipo de cáncer o tumor —fenotipo— y lo que se correlaciona con la presencia de una mutación en particular, o genotipo.

Esta correlación es importante desde el punto de vista pronóstico y terapéutico. Un ejemplo es la asociación de mutaciones particulares del gen BRCA1 con el riesgo de desarrollar cáncer de ovario y la localización de una mutación en personas con poliposis adenomatosa familiar que pueden desarrollar cáncer rectal (21) (22) (23) (24) (25) (26).

Síndromes heredados con predisposición al cáncer

Se estima que alrededor de un 5-7 % de los casos de cáncer de mama se producen como resultado de un gen heredado susceptible al cáncer. Por ello se considera que una proporción similar de los casos de cáncer de mama se deben a factores genéticos.

En general, la sospecha de individuos con susceptibilidad heredada para el cáncer es debido al análisis genealógico cuidadoso del grupo familiar, que orienta hacia la presencia o ausencia de otros individuos con un tipo particular de cáncer.

Estudios realizados en familias que padecían cáncer han revelado que algunos tipos de cáncer se localizan en un sitio específico, en más de un sitio en un individuo o en diferentes sitios en varios miembros de una familia. Estas familias se consideran portadoras del síndrome familiar de predisposición al cáncer. Generalmente la transmisión hereditaria es autosómica dominante con una probabilidad de presentar la activación de un proto-oncogén y heredar el gen la descendencia de individuos afectados de un 50 % y un riesgo aumentado de desarrollar cáncer.

Las personas con el síndrome familiar heredado de predisposición al cáncer tienen riesgo de desarrollar un segundo tumor —puede ser multifocal o bilateral en el caso del cáncer de mama—, aumentan el riesgo de desarrollar cáncer a una edad relativamente más temprana comparada con personas con formas esporádicas de cáncer y pueden desarrollar diferentes tipos de cáncer en diferentes órganos, aun cuando suele predominar un solo tipo de cáncer.

Se han descrito numerosos tipos de síndromes familiares heredados de predisposición al cáncer, dependiendo de los patrones de aparición en diferentes familias afectadas.

Algunos como el síndrome de Li-Fraumeni o el síndrome de Cowden representan menos del 5 % de todos los tipos de cáncer de mama hereditarios, en tanto que los restantes representan no más del 1 % (1) (26) (32).

En el síndrome de Li-Fraumeni (OMIM 151623) locus en 17 (17 p13.1) /9 (9p21), los afectados tienen riesgo de desarrollar sarcomas de tejido blando, cáncer de mama, tumores cerebrales y leucemia (1) (6) (26) (31) (32) (33) (34) (35).

El síndrome Muir-Torre (OMIM 158320) locus en 3 (3p21.3) /2 (2p21-p22) se debe a mutaciones en el gen reparador de emparejamiento hMSH2 (1) (26) (36) (37).

Otra entidad mendeliana incluye un activador del supresor tumoral p53, ATM, que resulta en Ataxia-Telangiectasia, AT, un síndrome de ataxia cerebelar, deficiencias inmunológicas, telangiectasias oculocutáneas asociadas a predisposición a malignizaciones, incluyendo cáncer de mama (OMIM 208900) locus 11 (11q22.3) (1) (26).

Otra mutación conocida es la del gen supresor tumoral PTEN, cuya mutación da origen al síndrome de Cowden, el cual presenta hamartomas mucocutáneos de piel y mucosa oral, adenomas de tiroides, tracto gastrointestinal y sistema nervioso central y aparición temprana de cáncer de mama (OMIM 158350) locus 10 (10q23.31) (1) (26) (38) (39) (40) (41).

El síndrome de Gorlin (OMIM109400), autosómico dominante, presenta múltiples nevus carcinomas de células basales de variable malignidad; agenesia del cuerpo calloso; queratoquistes odontogénicos; malformaciones esqueléticas; retardo mental; riesgo aumentado de cáncer de mama, meduloblastoma/astrocitoma y de ovario. Locus en 9 (9p31) (1) (26) (42) (43).

El síndrome de Peutz Jeghers PJS (OMIM 175200), secundario a una mutación STK11, presenta poliposis hamartomatosa gastrointestinal, pigmentación mucocutánea y riesgo aumentado de malignización en diversos tejidos, incluidos mama; locus 19 (19p13.3) (1) (26) (44) (45) (46) (47) (48).

En el síndrome de Reifenshtein se observan hombres con hipospadias y otros signos de androgenización deficiente, debido a resistencia androgénica que pueden desarrollar cáncer de mama. Se ha reportado una mutación en el gen receptor androgénico en el cromosoma X (1) (26) (49).

Son numerosas las mutaciones ligadas a los múltiples locus asociados al cáncer de mama y detecciones moleculares amplias son controversiales desde un punto de vista costo-beneficio, inclusive en aquellas familias con historia familiar positiva.

El 90 % de cáncer de mama es esporádico y aún poco investigado.

Patología del cáncer de mama familiar

El cáncer de mama familiar en general muestra un exceso del poco usual tipo histológico medular, el cual puede también observarse en el cáncer de aparición temprana (50) (51) (52) (53). Sin embargo, al realizarse estudios integrales ajustados por edad de aparición, no se ha encontrado diferencias significativas de aquellas observadas en poblaciones grandes (54). De acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la mayoría son tumores ductales invasivos de “tipo no especial” (1).

Sin embargo, sí hay diferencias significativas entre las categorías generales de cáncer de mama familiar. Tumores de portadoras de mutación BRCA1 —definido por ligamiento genético—, son predominantemente aneuploides, con un índice de ADN en el rango hiperdiploide, con una alta fracción de fase S, indicando rápida proliferación. En contraste, tumores de pacientes de familias que no presentan BCRA1-ligamiento, se observa un exceso de casos con histopatología nodular o tubular, sugiriendo que puede haber una base genética independiente para estos subtipos histológicos. En ambos tipos de tumores, pueden observarse en cultivos de tejidos para estudios citogenéticos presencia de hipo e hiperdiploidías con signos de inestabilidad cromosómica como segregación de acrocéntricos y reorganizaciones cromosómicas.

En una revisión de la patología del cáncer de mama en tumores de portadores de mutaciones BRCA1 y BRCA2, mediante información de ligamiento genético y estudios moleculares directos, auspiciados por el Breast Cancer Linkage (55), se establece que:

1. Tumores asociados a mutaciones BRCA1 tienden a tener apariencia de alto grado —pleomorfismo extremo, índice mitótico alto, fracción fase-S y poca formación tubular—. En su mayoría son receptor estrogénico negativo, pero, en contraste con tumores esporádicos de mayor alto grado, tienen tendencia a mostrar una baja expresión de Erb-B2 (Her-2, neu). Tumores asociados a BRCA2 muestran características similares pero en grado menos acentuado y el estatus de los receptores estrogénicos es variable.
2. En tumores BRCA1 se observa infiltración linfocítica.
3. Ambos tipos tienden a desplazar o empujar en forma mantenida los márgenes de la lesión, y no a infiltrar los tejidos vecinos.

Se consideró que, basado en la apariencia histológica, un experto patólogo puede sugerir la presencia de una mutación BRCA1, aun en ausencia de información de la historia familiar (55) (56) (57) (58).

En tumores no atribuibles a mutaciones BRCA1/2, generalmente se observan patrones sugestivos de un pronóstico favorable, como lo son bajo grado histológico y características nodulares o tubulares presentes en los tejidos de la etapa pre-invasivas bien diferenciadas (54) (55) (56) (57).

La relación entre lesiones precursoras de cáncer tipo carcinoma ductal o lobular *in situ* ha sido estudiada. Existen evidencias de que el cáncer invasivo de mama es una enfermedad con múltiples expresiones citogenéticas que han estado presentes previamente en lesiones pre-invasivas, y que presenta una variable con expresión fenotípica con un genotipo común (59). Los estudios moleculares, tanto a nivel de estructura de ADN, como de expresión génica, asociados a la información epidemiológica y a las evidencias histopatológicas, han demostrado que existen patrones diferenciales entre los tumores asociados con mutaciones BRCA1/2 entre ellos y con los tumores sin estas mutaciones (54) (60) (61) (62).

Telómeros y cáncer de mama

Los telómeros y la telomerasa proveen protección contra alteraciones del genoma secundarias a la replicación asimétrica del ADN. Sin los telómeros, el material genético podría perderse con cada división celular. Los telómeros son secuencias de ADN replicadas recubiertas de una capa de proteínas (Shelterin) al final de los cromosomas. En las células humanas son cientos a miles de repeticiones TTAGGG en una cadena. La proteína Shelterin, que recubre la secuencia de ADN del telómero, funciona como un signo de alarma molecular para prevenir la maquinaria celular reparadora del ADN de errores del telómero que originan rupturas de la doble cadena de ADN (60). Los telómeros se evalúan mediante técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH), Southern Blott y qPCR.

El promedio de longitud de los telómeros en leucocitos humanos varía en un rango de 11kb al nacer —en sangre del cordón umbilical— a 6 kb a los 90 años de edad (63) (64).

El acortamiento de los telómeros indica que está ocurriendo un proceso de proliferación celular, senescencia y apoptosis. Si este mecanismo protector, como ocurre con el gen supresor tumoral p53 se inactiva, permite que continúe la proliferación celular, los telómeros se hacen muy cortos y

disfuncionales. La fusión de los extremos de los cromosomas da origen a inestabilidad cromosómica.

El acortamiento telomérico ha sido relacionado con riesgo de cáncer. Polimorfismo del locus TERT ha sido asociada a susceptibilidad a desarrollar gliomas, carcinoma de células renales y cáncer de mama. Para algunos autores, la reducción telomérica puede ser un factor crítico en la etiopatogenia del cáncer de mama (65) (66).

Análisis de mutaciones BRCA1 y BRCA2

Debido al tamaño de los genes BRCA1 y BRCA2, la búsqueda de mutaciones es compleja.

El procedimiento comprende la amplificación de los sitios de unión de exones e intrones mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando más de 50 pares de primers, lo que comprende aproximadamente 60 % de la secuencia codificada para BRCA1. Para BRCA2 el número de sets de primers es todavía mayor. Grandes deleciones de BRCA1, que representan aproximadamente el 10 % o más de todas las mutaciones en algunas poblaciones, puede ser detectado mediante amplificación por sondas multiplex de ligamiento.

Los tipos de análisis moleculares más utilizados son:

1. Análisis molecular integral: es el análisis de la secuencia total o de un gran segmento del gen o genes y de las reorganizaciones de los genes BCRA1 y BCRA2 asociados con el síndrome de cáncer hereditario.
2. Análisis de un locus (mutación sitio específico). Se analiza una pequeña porción de ADN, específica para una mutación (es) previamente identificada en un miembro de la familia, indicando un incremento en el riesgo de cáncer
3. Análisis de multi-sitio (3 mutaciones). Este test permite la detección de las tres mutaciones más comunes de los genes BRCA1 y BRCA2 encontradas en algunas poblaciones, por ejemplo, askenazí.

Los resultados que pueden obtenerse de la aplicación de estos tests son:

1. a. Positivo para una mutación deletérea, cuya presencia se asocia con incremento del riesgo de aparición de cáncer.
- b. No se detecta mutación deletérea conocida. Esto no descarta la posibilidad de la presencia de otras anormalidades no detectables

- con el método utilizado para un gen específico o en otros genes asociados con la susceptibilidad al cáncer.
- c. Presencia de variantes genéticas de significado no conocido. En este caso se detecta una anomalía genética, pero no se conoce su asociación exacta con el incremento en el riesgo para desarrollar la enfermedad. Se sospecha que puede ser deletérea.
2. a. Positivo para una mutación (es) específica, previamente detectada en un miembro de su grupo familiar. Este individuo tendrá un incremento en el riesgo para desarrollar cáncer.
b. Negativo para una mutación (es) específica. Esto indica que el individuo no es portador de la mutación detectada y tiene el mismo riesgo que la población general. En el caso de que exista más de una mutación en la familia, el resultado negativo solo se referirá a la (s) mutación (es) estudiada.
3. a. Positiva para una mutación deletérea. En este caso se conoce la asociación de la mutación con el cáncer de mama y ovario y el incremento en el riesgo de desarrollar estas enfermedades.
b. No se detecta mutación. Ninguna de las tres mutaciones específicas conocidas para BRCA1 y BRCA2 es detectada. Estas tres mutaciones son las más conocidas asociadas al incremento de riesgo de cáncer en estos grupos poblacionales, pero otras mutaciones podrían estar presentes en estos genes, que pudieran también incrementar el riesgo.

Cuando una mujer presenta una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2, la probabilidad de padecer de cáncer de ovario, puede alcanzar entre 16 %-54 % en el primer caso o entre 10 % a 25 % en el segundo.

En la población femenina sin estas mutaciones, el riesgo de tener cáncer de ovario en el curso de la vida es de 1 %.

Síndrome de cáncer hereditario de mama-ovario (SCHMO) y mutaciones BRCA1 Y BRCA2

Se considera, en líneas generales, que el síndrome de cáncer hereditario de mama-ovario (SCHMO):

1. Está asociado a mutaciones de los genes BRCA 1, cromosoma 17 (q21) y BRCA 2, cromosoma 13 (q12).

2. Una portadora de mutaciones tiene riesgo de desarrollar cáncer epitelial de ovario de 10 % a 54 % a lo largo de su vida.
3. El 90 % de los casos de cáncer epitelial de ovario hereditario estarán relacionados con este síndrome.
4. Este tipo de cáncer hereditario debe ser sospechado cuando ocurre en mujeres con:
 - a. tres o más familiares afectados con cáncer de mama antes de los 50 años de edad,
 - b. afectación bilateral,
 - c. la existencia de un familiar masculino con cáncer de mama.
5. En ciertos grupos étnicos, como los judíos askenazíes, se observan estas mutaciones con mayor frecuencia.
6. El 40-60 % de los cánceres de ovario en los descendientes de mujeres judías centroeuropeas presentan mutaciones BRCA 1 y BRCA2.

Manejo preventivo del cáncer de mama

Se consideran en general algunos lineamientos para la prevención del cáncer de mama en mujeres con el riesgo de población general (67) (68) (69) (70):

1. Autoexploración mensual tanto hombres como mujeres.
2. Exploración clínica al menos una vez al año tanto hombres como mujeres.
3. Mamografía tradicional, digital, o resonancia magnética de acuerdo a indicaciones del especialista. La mamografía se recomienda anual antes de los 50 años de edad; entre 50 a 74 años, se recomienda mamografía cada dos años.

Manejo de la paciente con posible incremento del riesgo genético

Diversos grupos han realizado recomendaciones relacionadas al manejo preventivo de la paciente en la que se ha demostrado la presencia de una mutación que sugiere el incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama (70) (71) (72) (73) (74) (75).

En primer lugar, enfatizar que el asesoramiento sobre riesgo de cáncer hereditario es un proceso que:

1. Debe incluir información del riesgo, educación y asesoramiento.

2. Debe de ser conducido por un médico, consejero genético, u otro proveedor de salud con experiencia en genética del cáncer.
3. Debe incluir pruebas genéticas, si se consideran necesarias, después de un asesoramiento adecuado y el consentimiento de la paciente.
4. Realizar pruebas genéticas en laboratorios moleculares acreditados y certificados.

Criterios de indicación de estudios moleculares

Criterios estrictos deben de ser utilizados antes de indicar un estudio molecular debido a las complejidades que implica y al alto costo económico que la realización de los mismos representa.

Han sido sugeridos algunos criterios para la indicación de pruebas genéticas en pacientes con más de 5-10 % de riesgo de predisposición hereditaria para desarrollar cáncer de mama, y para los que la determinación del riesgo puede ser necesaria:

1. Mujeres con cáncer de mama a ≤ 40 años.
2. Mujeres con cáncer bilateral de mamas (particularmente si el primer cáncer apareció a ≤ 50 años).
3. Mujer con cáncer de mama a ≤ 50 años y un familiar cercano que falleció de cáncer de mama a ≤ 50 años.
4. Mujeres de origen askenazí con cáncer de mama a ≤ 50 años.
5. Mujeres con cáncer de mama o de ovario a cualquier edad, y dos o más familiares cercanos con cáncer de mama a cualquier edad (particularmente si al menos uno apareció a ≤ 50 años).
6. Mujeres no afectadas pero con familiares en primero o segundo grado que llenen los criterios anteriores.

Diversos grupos han realizado recomendaciones en cuanto al manejo preventivo de la paciente en la que se ha demostrado la presencia de una mutación que sugiere el incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama (67) (68) (69) (70) (71) (72).

1. Autoexploración mensual de las mamas entre los 18 y 21 años. Exploración clínica de las mamas semestral o anual entre los 25 y los 35 años.
2. Mamografía y/o resonancia magnética comenzando entre los 25 y los 35 años. Podría ser necesario individualizar los estudios basándose en la edad más temprana de inicio de la enfermedad en la familia.

3. Ecografía transvaginal anual o semestral con dopler a color y pruebas de detección de CA-125 para el cáncer de ovario, comenzando entre los 25-35 años de edad.
4. Seguir las pautas recomendadas para la detección de cáncer de colon en la población.

Quimioprevención

1. Medicamentos como el Tamoxifeno —modulador selectivo de receptores estrogénicos— disminuyen el riesgo de cáncer de mama.

Cirugía preventiva

2. La extirpación profiláctica de las mamas —mastectomía profiláctica— se estima que reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama entre un 90-95 % (11) (12).
3. La extirpación profiláctica de los ovarios —ooforectomía— y de las trompas de Falopio —oosforo-salpingectomía— reduce significativamente el riesgo de cáncer de ovario y también de cáncer de mama.

Indicaciones para los hombres considerados a riesgo

1. Autoexploración mensual de las mamas
2. Exploración clínica anual de las mamas
3. Mamografía de acuerdo a evolución clínica
4. Seguir las pautas recomendadas para la detección de cáncer de próstata y de colon en la población.
5. Algunas familias con incidencia aumentada de melanoma y cáncer de páncreas, deben realizar control estricto de piel y protocolos de prevención para el cáncer de páncreas.

Beneficios de las pruebas genéticas

Conocer que se es portador de una mutación génica puede guiar las decisiones y acciones a tomar que pueden reducir el desarrollo del cáncer, o detectarlo a un estadio temprano y tratable.

1. Un resultado positivo conduce a realizar exploraciones más tempranas o frecuentes, y a la indicación de quimioterapia o de cirugía preventivas.

2. Un resultado negativo es lo más frecuente y aporta tranquilidad a las pacientes, con relación a las mutaciones estudiadas y a los tipos de cáncer desarrollados.
3. Estos resultados orientan a los profesionales prestadores de salud en el manejo de estas pacientes y en el diseño de los planes médicos o quirúrgicos a seguir.
4. Resultados en un miembro de la familia, pueden ayudar a otros miembros de esa familia a entender los alcances del cáncer familiar.

Limitantes de las pruebas genéticas

La realización de las pruebas genéticas nos permite conocer la presencia de una mutación y el incremento en el riesgo de desarrollar el cáncer de mama.

Conocer que se es portador de una mutación solo permite:

1. Saber que se tiene un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de mama o de ovario.
2. El test no detecta susceptibilidad a todos los tipos de cáncer hereditario.
3. Un resultado positivo no implica que el desarrollo del cáncer es inevitable, solo que se tiene un riesgo elevado en relación al riesgo de la población.
4. Un resultado negativo es de gran ayuda cuando se conoce la mutación presente en la familia.
5. Un resultado negativo no indica que no se tiene riesgo a desarrollar algún tipo de cáncer.
6. Un grupo de variantes genéticas son de significado desconocido. Esto significa que un cambio genético ha sido detectado, pero no se conoce su implicación clínica.

Regulaciones de las pruebas genéticas

Especial consideración ha sido realizada por diversos grupos sobre regulaciones de las pruebas genéticas, experticia y certificación de los laboratorios moleculares que las realizan, aspectos psicológicos, éticos y legales, así como la actuación de empleadores y aseguradoras de salud (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76).

Diversos aspectos deben de ser analizados por cirujanos oncológicos, genetistas y psicólogos en etapas pre y post estudios.

1. Control de calidad y certificación de laboratorios moleculares, incluyendo evaluación de los mecanismos inter-laboratorios, de los directores de laboratorios y de los asesores genéticos.
2. Protección contra la discriminación de empleadores y proveedores de seguros de salud para los pacientes con incremento demostrado de susceptibilidad a desarrollar cáncer de mama. Esto debe cubrir a pacientes asegurados y no asegurados. Especiales consideraciones deben realizarse en relación a los aspectos legales involucrados.
3. Garantizar la cobertura de servicios por las aseguradoras de salud. Debe garantizarse que todo individuo con posible incremento del riesgo de susceptibilidad a desarrollar cáncer debe de tener la posibilidad de realizarse las pruebas genéticas moleculares que se indiquen, pruebas clínicas de despistaje, tratamientos médicos o quirúrgicos relacionados con cobertura de estos servicios. En los casos en que se trate de una población no asegurada, el Estado debe garantizar la posibilidad de realizar estos tests.
4. Debe garantizarse la confidencialidad y la comunicación de la información genética. Debe, no obstante, recomendarse a los pacientes sobre la importancia de comunicarle a otros miembros de la familia los resultados de los test genéticos.
5. Considerar la necesidad de incorporar o incrementar la educación en genética y cáncer a médicos y otros proveedores de salud, con relación a métodos disponibles de evaluación de riesgos, características de la susceptibilidad de los síndromes hereditarios de cáncer, manejo pre y post test, incluyendo manejo de los resultados de las pruebas, de manera que los especialistas puedan informar responsablemente a los individuos con riesgo demostrado sobre los diferentes planes clínicos o quirúrgicos disponibles en oncología preventiva.

Debe informarse a los individuos y a las familias que solicitan asesoramiento genético previo a la realización de pruebas moleculares que la detección precoz de mutaciones crea ansiedad pero salva vidas, al permitir en muchos casos tomar medidas preventivas. Sin embargo, al mismo tiempo, debe también enfatizarse en el hecho de que las pruebas genéticas tienen riesgos que incluyen la estigmatización y discriminación de las personas que se estudien, ya que basado en los resultados de las pruebas de ADN que se realicen, puede ser identificado un individuo que tienen una mutación. La fuga de información sin consentimiento puede resultar en discriminación por los empleadores y compañías aseguradoras de vida y salud (77) (78) (79) (80).

Bibliografía

1. Steel CM. Cancer of the Breast and Female Reproductive Tract. In Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, Korf BR, editors. Principles and Practice of Medical Genetics. Philadelphia: Churchill Livingstone, Elsevier; 2007. p. 2093-2121.
2. Paget J. Lectures on Surgical Pathology London: Longman; 1853.
3. Olshausen G. Die Krankheiten den Ovrien Stuttgart: F Enke; 1877.
4. Cowell JK, editor. Molecular genetics of cancer Oxford: Bios Scientific Publishers; 1995.
5. Eeles RA, Ponder BA, Easton DF, Horwich A, editors. Genetic predisposition to cancer London: Chapman & Hall Medical; 1996.
6. Hodgson SV, Maher ER, editors. A practical guide to human cancer genetics Cambridge: Cambridge University Press; 1993.
7. King RA, Rotter JI, Motulsky AG, editors. The genetic basis of common diseases Oxford: Oxford University Press; 1992.
8. Colditz GA, Stampfer MJ, Willet WC. Prospective study of estrogen replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. JAMA. 1990;(264): p. 2648-2653.
9. Dupont WD, Page D. Breast cancer risk associated with proliferative disease, age and first birth and family history of breast cancer. Am J Epidemiol. 1987;(125): p. 769-779.
10. Ewertz M, Duffy SW. Incidence of female breast cancer in relation to prevalence of risks factors in Denmark. Int J Cancer. 1994;(56): p. 783-787.
11. Gail MH, Brinton LA, Byar DP. Projecting individualized probabilities for developing breast cancer for white female who are being examined annually. J Natl Cancer Inst. 1989;(81): p. 1879-1886.
12. Harris JR, Lippman ME, Verronesi U, Willet W. Breast cancer part one. N Eng J Med. 1992;(327): p. 319-328.
13. Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P. Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 y BRCA2. Lancet. 1999;(354): p. 1846-1850.

14. Kampert JB, Wittemore AS, Paffenbarger RS. Combined effect of childbearing, menstrual events, and body size on age-specific breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 1988;(128): p. 962-979.
15. Longnecker MP, Berlin JA, Orsa MZ, Chalmers TC. A meta-analysis of alcohol consumption in relation to risk of breast cancer. *JAMA.* 1988;(260): p. 652-656.
16. Theis B, Boyd N, Looockwood G, Trichler D. Accuracy of family history in breast cancer patients. *Eur J Cancer Prev.* 1994;(3): p. 32-327.
17. Tretli S. Height and weight in relation to breast cancer morbidity and mortality: A progressive study of 570.000 women in Norway. *Int J Cancer.* 1989;(44): p. 23-30.
18. Trichopoulos D, MacMahon B, Cole P. Menopause and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 1972;(48): p. 605-613.
19. Ursin G, Henderson BE, Haile RW. Does oral contraceptive use increase the risk of breast cancer in women with BRCA1/BRCA2 mutations more than in other women? *Cancer Res.* 1997;(57): p. 3678-3681.
20. White E. Projected changes in breast cancer incidence due to the trend toward delayed childbearing. *Am J Public Health.* 1987;(77): p. 495-497.
21. Zudaire MI, Odero MD, Caballero MC, Valenti C, Martínez-Peñuela JM, Calasanz MJ. New cytogenetic prognostic markers in breast cancer. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra.* 1997 enero-abril; 20(1).
22. Falcón de Vargas A. Marcadores Genéticos y Cáncer. In Bello A, Cavazza ME, Correnti ML, Uribe M, De Vargas A, Benaím V, et al. *La Transformación Genética de la Humanidad.* Caracas: Publicidad Gráfica León; 2002. p. 75-98.
23. Huasannng ES, Huang AT. Breast Cancer and Genomic Medicine. In Willard HF, Ginsburg GS, Connor JM, editors. *Genomic and Personalized Medicine.* San Diego: San Diego Academic Press Publications; 2009. p. 869-878.
24. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. *Biología Celular y Molecular.* 4th ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A; 2003.

25. Birch JM, Blair V, Kelsey AN. 1998 Cancer Phenotype correlates with constitutional TP53 genotype in families with the Li-Fraumeni syndrome. *Oncogen*. 1998;(17): p. 1061-1068.
26. OMIM Online mendelian inheritance in man. [Online].; 2010. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM/mimstarts.html>.
27. Domínguez FJ, Jones JL, Zabicki K. Prevalence of Hereditary breast / ovarian carcinoma risk in patients with a personal history of breast or ovarian carcinoma in a mammography population. *Cancer*. 2005; 104(9): p. 1849-1853.
28. Shannon KM, Lubratovich ML, Finkelstein DM. Model-based predictions on BRCA1/2 mutation status in breast carcinoma patients treated at an academic medical center. *Cancer*. 2002;(94): p. 305-313.
29. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case series unselected for family history: A combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Gen*. 2003; 72(5): p. 1117-1130.
30. Claus EB, Schildkrauten JM, Thompson WD, Risch J. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer*. 1996;(77): p. 2318-2324.
31. Lee SB, Kim SH, Bell DW. Destabilisation of CHK2 by a missense mutation associated with Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Res*. 2001;(61): p. 8062-8067.
32. Li FP, Fraumeni JF. Soft tissue sarcomas breast cancer and other neoplasms: A familial syndrome. *Ann Intern Med*. 1969;(71): p. 747-752.
33. Li FP, Fraumeni JP, Mulvihill JJ. A cancer family syndrome in twenty four kindreds. *Cancer Res*. 1988;(48): p. 5358-5362.
34. Malkin D. p53 and the Li-Fraumeni syndrome. *Cancer Genet Cytogenet*. 1993;(66): p. 83-92.
35. Varley JM, Evans DG, Birch JM. Li-Fraumeni syndrome: A molecular and Clinical Review. *Br J Cancer*. 1997;(76): p. 1-14.
36. Hall NR, Murday VA, Chapman P. Genetic linkage in Muir Torre syndrome to the same chromosomal region as cancer family syndrome. *Eur J Cancer*. 1994;(30A): p. 180-182.

37. Muir EG, Yates-Bell AJ, Barlow KA. Multiple primary carcinomata of the colon, duodenum, and larynx associated with keratoacanthoma of the face. *Br J Surg.* 1967;(54): p. 191-195.
38. Brownstein MH, Molf M, Bikowski JB. Cowden's disease: A cutaneous marker of breast cancer. *Cancer.* 1978;(41): p. 2393-2398.
39. Eng C. Cowden syndrome and related disorders. In Morrison PJ, Hodgson SV, Haites NE, editors. *Familial Breast and Ovarian Cancer: Genetics, Screening and Management.* Cambridge: Cambridge university Press; 2002. p. 22-42.
40. Lynch ED, Williams WR, Bondy MI. Inherited mutations in PTEN that are associated with breast cancer, Cowden disease and juvenile poliposis. *Am J Hum Genet.* 1999; 61: p. 1254-1260.
41. Walton BJ, Morain WD, Braughman RD. Cowden's disease: A further indication for prophylactic mastectomy. *Surgery.* 1986; 99: p. 82-86.
42. Farndon PA, Del Mastro RG, Evans DR, Kilpatrick MW. Location of gene for Gorlin's syndrome. *Lancet.* 1992; 339: p. 581-582.
43. Gorlin RJ. Nevoid basal cell carcinoma syndrome. *Medicine.* 1987; 66: p. 98-113.
44. Boardman LA, Thibodeau SN, Shaid DJ. Increased risk for cancer in patients with the Peutz-Jeghers syndrome. *Ann Intern Med.* 2001; 128: p. 896-899.
45. Christian CD. Ovarian Tumors; an extension of the Peutz-Jeghers Syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1975; 111: p. 529-534.
46. Giardello FM, Brensinger JD, Tersmette AC. Very high risk of cancer in familial Peutz Jeghers syndrome. *Gastroenterology.* 2000; 119: p. 147-153.
47. Jenne DF, Reimann H, Nezu J. Peutz Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. *Nat Genet.* 1998; 78: p. 38-44.
48. Spigelman AV, Murray V, Phillips RS. Cancer and the Peutz Jeghers syndrome *Gut.* ; 30(1989): p. 1589-1590.
49. Wooster R, Mangion J, Eeles R. A germ line mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenstein syndrome. *Nat Genet.* 1992; 2: p. 132-134.

50. Anderson DE. Genetic studies of breast cancer. Identification of a high risk group. *Cancer*. 1974; 34: p. 1090-1097.
51. Claus EB, Rish N, Thompson WD, Carter D. Relationship between breast histopathology and family history of breast cancer. *Cancer*. 1993; 71: p. 147-153.
52. Mulcahy GM, Platt R. Pathologic aspects of familial carcinoma of the breast. In Lynch HT, editor. *Genetics and breast cancer*. New York: Van Nostrand-Reinhold; 1981. p. 65.
53. Rosen PP, Lesser MI, Senie MA, Kinnie DW. Epidemiology of breast carcinoma.III. Relationship of family history to tumour type. *Cancer*. 1982; 50: p. 171-179.
54. Marcus JN, Watson P, Page DL. Hereditary breast cancer Pathobiology and BRCA1 gene linkage. *J Natl Cancer Inst Monog*. 1995; 16: p. 23-24.
55. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Inst*. 1999; 91: p. 1306-1310.
56. Lakhani SR, Flanagan AM. Pathology of the breast and ovary in mutation carriers. In Morrison PJ, Hodgson SV, Haites NE, editors. *Familial Breast and ovarian cancer*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 108-124.
57. Lakhani SR, Gusterson BA, Jacquemeier J. The pathology of familial breast cancer: histological features of cancer in families not due to mutations in BRCA1 or BRCA2. *Clin Cancer Res*. 2000; 6: p. 782-789.
58. Lakhani SR, Jacquemeier J, Sloane JP. Pathology of Familial Breast Cancer (II): Multifactorial analysis of morphological differences between breast cancers due to BRCA1, BRCA2 and controls. *J Natl Cancer Inst*. 1998; 90: p. 1138-1145.
59. Buerger H, Simon R, Schäfer KL, Diallo R, Littmann R, Poremba C, et al. Genetic relation of lobular carcinoma in situ, ductal carcinoma in situ, and associated invasive carcinoma of the breast. *Mol Pathol*. 2000; 53(3): p. 118-121.
60. Hedenfalk I, Duggan D, Chen Y. Gene- expression profiles in hereditary breast cancer. *N Engl J Med*. 2001; 344: p. 529-548.

61. Hedenfalk I, Ringner M, Ben-Dor A. Molecular classification of familiar non-BRCA1/BRCA2 breast cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: p. 2532-2537.
62. Tirkkonen M, Johannsson O, Agnarsson BA. Distinct somatic and genetic Ligerm line mutations. *Cancer Res*. 1997; 57: p. 1222-1227.
63. De Lange T. Shelterin: the protein complex that shapes and safeguards human telomeres. *Genes Dev*. 2005; 19: p. 2100-2110.
64. Ymaguchi H, Calado RT, Ly H. Mutations in TERT, the gene for telomerase reverse transcriptase, in aplastic anemia. *N Eng J Med*. 2005; 352: p. 1413-1424.
65. Savage SA, Chanock SJ, Lissowska J. Genetic variation in five genes important in telomere biology and risk for breast cancer. *Br J Cancer*. 2007; 97: p. 832-836.
66. Calado RT, Young NS. Telomere diseases. *N Eng J Med*. 2000; 361: p. 2353-2365.
67. American Cancer Society. American Cancer Society, Inc. [Online].; 2010. Available from: http://www.cancer.org/docroot/ESP/content/ESP4Xcancerdelseno_resumen.asp.
68. U.S. Preventive Services Task Force. U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Int Med*. ; 151: p. 716-726.
69. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for Breast Cancer: An Update for the U.S. Preventive Task Force. *Ann Int Med*. ; 151: p. 738-747.
70. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey DA, Bailey S. Breast Cancer Working Group of the Cancer Intervention and Surveillance Modeling Network (CISNET). Effects of mammography Screening Under Different Screening Schedules: Model Estimates of Potential Benefits and Harms. *Ann Int Med*. ; 151: p. 738-747.
71. Lancaster JM, Bethan Powell C, Kauff ND. SGO Committee Statement. Society of Gynecologic Oncologists education Committee Statement on Risk Assessment for Inherited Gynecologic Cancer Predispositions. *Gynecologic Oncology*. 2007; 107: p. 159-162.

72. The ASCO Working Group on Genetic Testing for Cancer Suceptibility. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic Testing for Cancer Suceptibility. *J Clinical Oncology*. 2003; 21(12): p. 1-9.
73. Ad Hoc Committee on Genetic Testing/Insurance Issues. Background Statement: Genetic testing and insurance. *Am J Hum Genet*. 1995; 56: p. 327-331.
74. Morrison PA, Steel CM. Breast Cancer Genetics: ethical, social and Insurance issues. In Morrison PJ, Hodgson SV, Haites NE, editors. *Familial Breast and Ovarian Cancer: Genetics, Screening and Management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2002. p. 339-371.
75. Anderson R, Haidle J. Legal considerations in clinical cancer genetics. *Community Oncology*. 2006; 3: p. 100-104.
76. Mueller RF, Young ID, editors. *Genética Médica*. 10th ed. Madrid: Marbán Libros, SL; 2001.
77. Falcón de Vargas A. Nuevas técnicas aplicadas al diagnóstico de enfermedades hereditarias, infecciosas, medicina forense, antropología médica y filiación biológica. In Falcón de Vargas A, Rodríguez Lemoine V, Vargas Arenas JA, editors. *Avances en genética*. Sociedad Venezolana de Genética. Caracas: Litopar, CA de Artes Gráficas; 1992. p. 87-91.
78. Falcón de Vargas A. El genoma humano. Sus implicaciones en el ejercicio de la medicina. *Arch Hosp.Vargas*. 2000; 42(4): p. 285-289.
79. Falcón de Vargas A. Marcadores Genéticos. In Chacín Álvarez L, Ogni CM, editors. *El Médico Internista es el Médico del Adulto*. Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Caracas: Owelinh CA de Artes Gráficas; 2000. p. 373-398.
80. Falcón de Vargas A. The Human Genome Project and its importance in clinical medicine. In Vargas Arenas E, Oletta JF, Velasco M, editors. *Current Trends in Clinical Medicine*. Excerpta Medica. Internationa Congress Series 1237. Amsterdam: Elsevier Science; 2002. p. 3-13.

CAPÍTULO XXVII
PESQUISA PARA CÁNCER DE MAMA

DR. RAMÓN PÉREZ BRETT

Concepto

Se conoce por pesquisa a la búsqueda del cáncer antes que una persona padezca de cualquier síntoma. Esto favorece encontrar lesiones en etapas tempranas, antes que hayan iniciado su diseminación y siendo más fáciles de tratar. Así, las posibilidades de sobrevida son mejores, si se diagnostican y tratan a tiempo en sus etapas iniciales (1).

Comprendiendo los riesgos que influyen en la aparición del cáncer, se pueden seleccionar las pacientes en riesgo, cuáles métodos deben emplearse para su detección y con qué frecuencia deben emplearse (2).

El cáncer de mama es líder en cáncer, tanto en los países desarrollados como en vías de desarrollo. En estos últimos, la incidencia del cáncer de mama está aumentando al aumentar las expectativas de vida y la adopción de estilo de vida occidental. La prevención puede disminuir algunos riesgos, pero no elimina la mayoría de los cánceres de mama que aparecen en los países de bajos y medianos ingresos donde se diagnostican en estadios muy avanzados. De allí que la detección temprana para mejorar su manejo y sobrevida es la piedra angular de su control (3).

Se utilizan ciertos tipos de pruebas para realizar pesquisa y encontrar lesiones tempranas de cáncer de mama y disminuir la posibilidad de morir por esta causa. Estas deben tener los menores riesgos y los mayores beneficios.

Autoexamen de la mama

Es una herramienta útil para detectar pequeñas lesiones de la mama mediante la palpación personal, logrando así encontrar cánceres en sus etapas tempranas (4). Controversiales han sido los estudios que demuestren disminuir la mortalidad por cáncer de mama con este método.

Se recomienda practicarlo mensualmente. Las pacientes premenopáusicas pueden hacerlo, preferiblemente, el día después del fin de la menstruación, cuando existe menos congestión y sensibilidad mamaria. Las pacientes

postmenopáusicas pueden hacerlo a discreción, un día fijo al mes, pudiendo ser al primer o último día del mes por razones de hábito (5) (6) (7).

Es de vital importancia su enseñanza y motivación por parte del facultativo al momento de cada consulta.

Lo importante es que la paciente conozca sus mamas y que cualquier cambio que aprecie a la palpación durante el autoexamen, lo notifique a su médico.

Mamografía

Es la imagen radiológica de la mama y es capaz de visualizar pequeños tumores que no son posibles de palpar. Inclusive, pueden detectar lesiones ductales *in situ* y lesiones premalignas como la hiperplasia epitelial atípica que pueden convertirse en carcinomas invasivos. El tamaño del tumor, la densidad glandular y la experiencia del radiólogo condicionan la sensibilidad del estudio mamográfico (8) (9) (10).

En los países desarrollados se logró disminuir la mortalidad por cáncer de mama en la última década del siglo XX. Se atribuye esta reducción a la mamografía de pesquisa y a las mejoras diagnósticas y terapéuticas.

Al incorporarse el estudio mamográfico rutinario de pesquisa, se observa el incremento de lesiones benignas y de carcinomas *in situ* o carcinomas no palpables, siendo estas últimas potencialmente curables. Así, la pesquisa cumple su objetivo de salvar vidas.

La mamografía utiliza radiaciones ionizantes para visualizar el tejido mamario. El examen se realiza comprimiendo la mama entre una lámina plástica y una placa de rayos X. El examen rutinario consiste en visualizar dos imágenes de cada mama, una proyección cráneo caudal y una proyección medio lateral. Dos proyecciones han demostrado que diagnostican 24 % más cánceres; 15 % menos de recitaciones e incremento de solo el 0,3 % de costo, al comparar con pesquisas de una sola proyección.

La mamografía permite identificar lesiones malignas no palpables y permite identificar lesiones no invasivas como el carcinoma ductal *in situ*. La identificación de estas lesiones no invasivas es beneficioso, ya que teóricamente, las lesiones invasivas se desarrollan a partir de ellas.

La sensibilidad de la mamografía es una relación entre el número de cánceres diagnosticados en pacientes afectadas. Esta sensibilidad depende de

varios factores, incluyendo la densidad mamaria, la edad de la paciente, el tamaño de la lesión, la calidad de la mamografía y la habilidad de interpretación y lectura del radiólogo. En general, la sensibilidad de la mamografía aumenta con la edad; de menos del 60 % en mujeres menores de 40 años hasta un 90 % en mujeres mayores de 65 años.

La especificidad de la mamografía se define como la proporción de resultados negativos de ausencia de la enfermedad. Cuando la especificidad es baja existen una alta incidencia de falsos positivos que resultarían en procedimientos innecesarios. La incorporación de sistema BI-RADS ha estandarizado el reporte y terminología de los informes mamográficos y ha permitido normalizar las recomendaciones y el significado de los hallazgos (11).

El intervalo óptimo para realizar la mamografía de pesquisa ha sido definido por muchos organismos y continúa siendo controversial. El tiempo de duplicación celular y la biología natural del cáncer de mama son los parámetros a tomar en cuenta para recomendar el intervalo entre los estudios mamográficos de pesquisa. Se recomienda una mamografía anual a partir de los 40 años de edad y hasta los 70 años. Algunos recomiendan una mamografía de base entre los 35 y 40 años.

Una de las limitaciones que poseen los estudios mamográficos es la densidad radiológica del tejido mamario que puede enmascarar la presencia de un cáncer de mama y en estos casos, deberá recurrirse al estudio complementario del ultrasonido o ecosonografía. También, se precisa de su uso para la evaluación de hallazgos mamográficos patológicos de pesquisa. No existen pruebas que sustenten el uso exclusivo del ultrasonido para programas de pesquisa.

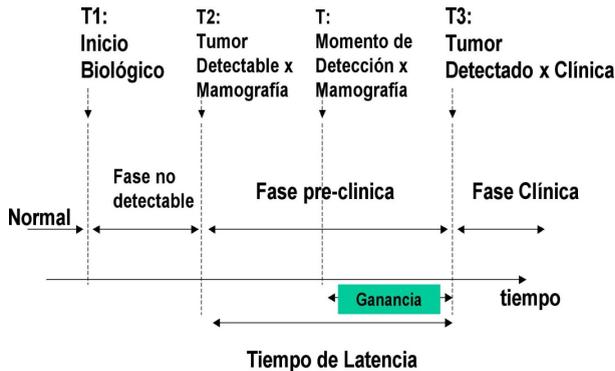
La densidad mamaria observada en los estudios mamográficos limita la visualización de posibles lesiones presentes en la mama, que son opacados al tener estas la misma densidad. Así, las pacientes premenopáusicas, por tener mayor cantidad de tejido mamario, poseen una mayor densidad radiológica y las postmenopáusicas, al involucionar su tejido mamario y ser progresivamente sustituido por tejido graso, se aclaran en la mamografía y facilita su interpretación (12) (13). En estas razones se basan los expertos para excluir de los programas de pesquisa mamográficas a las pacientes jóvenes.

Se prefiere la utilización de mamografías digitales para las pacientes premenopáusicas y de mamas densas, siendo las mamografías convencionales tan efectivas como las digitales en las postmenopáusicas (14).

Gracias a las modernas técnicas y equipos mamográficos, con alta resolución y calidad, las pacientes solo reciben mínimas cantidades de radiación durante la exposición al procedimiento. Estas técnicas modernas son capaces de detectar tumores hasta de 5 mm de diámetro. El estudio mamográfico básico consiste en dos proyecciones radiológicas: una cefalocaudal y otra oblicua, de cada mama. Un médico imagenológico entrenado es el encargado de realizar la lectura cuidadosa de cada estudio, comparando preferiblemente con estudios anteriores, si se encuentran disponibles. Se estima que la reducción de la mortalidad es de alrededor de un 25 % mediante la utilización de mamografías de pesquisa anual.

La mamografía posee la virtud de poder detectar lesiones mamarias antes de poder encontrarse al examen físico palpatorio por parte de la paciente o el facultativo y este período de tiempo de ganancia favorece la incorporación de este estudio a los planes de pesquisa (15).

Feig describe que entre el inicio del proceso biológico neoplásico y su evidencia clínica, está una fase no detectable, seguida por otra donde el tumor es demostrado por las mamografías de pesquisa (16). Es precisamente beneficioso el lapso comprendido entre el diagnóstico de la lesión mamográfica y su diagnóstico clínico; de allí, la importancia vital de los programas de pesquisa (17).



Modificado de Feig, 1995

La Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud ha concluido que la mamografía de pesquisa reduce la mortalidad (18). Se observó un 35 % de reducción de la mortalidad en pacientes entre los 50 y 69 años y su valor para pacientes menores de 50 años es controversial (19).

Examen clínico mamario

Es un método fundamental en el diagnóstico de pesquisa para cáncer de mama y debe ser realizado en forma periódica por personal médico u otro profesional de la salud, debidamente entrenado. Se recomienda realizar cada dos o tres años entre los 30 y 40 años; luego, anualmente después de los 40 años.

El examen clínico mamario debe de ser realizado por todo profesional que tenga que examinar a una paciente, especialmente en las especialidades de cirugía, ginecología y obstetricia, medicina interna, cardiología (20). Es oportuno el momento para instruir a la paciente sobre la importancia del autoexamen y las técnicas de cómo hacerlo.

El examen clínico debe incluir la inspección y palpación de toda la mama y sus áreas de drenaje linfático —supraclavicular y axilar—. El clínico colocado frente al paciente inspecciona la mama con la paciente con sus brazos a los lados y luego, con sus brazos elevados. Visualiza su tamaño, forma y simetría y busca cambios de piel, que incluyen: eritema, retracciones activas o pasivas de piel y/o aréola, edema o piel de naranja o nódulos. Se palpan las regiones supraclaviculares y axilares en búsqueda de ganglios. Cualquier ganglio mayor de 5 mm e indurado debe ser considerado sospechoso. Luego, se continúa examinando a la paciente en posición de cúbito dorsal y con el miembro superior ipsilateral, detrás de la nuca, de cada mama a evaluar; se palpa toda la mama comprendida por debajo de la clavícula, por fuera del esternón, por dentro del músculo dorsal y por arriba del recto abdominal. Todos los hallazgos deben ser detalladamente documentados.

La sensibilidad y la especificidad del examen clínico en mujeres mayores de 40 años fueron evaluadas por un estudio clínico donde participaron más de 700.000 mujeres y fue reportado en 60 % y 93 % respectivamente. Este y otros estudios más indican que el examen clínico adecuado continúa siendo un método válido en la pesquisa del cáncer de mama.

Si se encuentra un tumor o cualquier otro hallazgo anormal en cualquiera de estos dos métodos, se puede complementar con un ultrasonido o ecosonograma. Las ondas sonoras de alta energía rebotan de los tejidos u órganos internos, lográndose una imagen que ayuda a precisar la consistencia y tamaño. Nunca utilizar el ultrasonido solo como método de pesquisa.

Sin embargo, la mamografía de pesquisa puede inducir una falsa sensación de seguridad cuando es reportada erróneamente como normal

—falso negativo—, el posible riesgo de cáncer inducido por radiación y el sobre-diagnóstico y sobre-tratamiento de lesiones benignas.

Resonancia nuclear magnética

Se han realizado estudios con el uso de la resonancia nuclear magnética (RNM) exclusivamente para los pacientes de muy alto riesgo y se ha demostrado que han podido detectar cánceres que la mamografía ha sido incapaz de visualizar. Se desconoce si estos cánceres adicionales detectados conducen a una reducción de la mortalidad. Un número considerable de estudios demuestran una alta sensibilidad (88-100 %) para el diagnóstico de cáncer de mama. Sin embargo, su especificidad es variable (37-97 %).

La resonancia nuclear magnética requiere la inyección de un material de contraste y además, conlleva a más resultados falsos-positivos que la mamografía y potencialmente, a más sobre diagnósticos. Su costo es mucho mayor que la mamografía digital o convencional.

El papel de la RNM en diferenciar las lesiones malignas y benignas debe de ser mejor definido, ya que la RNM puede disminuir la cantidad de biopsias invasivas (21).

Actualmente no es utilizada para la pesquisa de pacientes con riesgo promedio para cáncer de mama.

Avances recientes

Con el reciente aislamiento de genes modificados, se han desarrollado pruebas genéticas que permiten identificar personas portadoras de este gen alterado y predecir si este es susceptible a desarrollar un cáncer de mama.

Pruebas genéticas

Se calcula que un 5 % de los cánceres son hereditarios. Con el aislamiento de genes modificados responsables, se pueden desarrollar pruebas genéticas que permiten identificar pacientes con alteraciones genéticas y predecir si la paciente es más susceptible a padecer de cáncer de mama.

En familias donde existen varios individuos con cáncer de mama, se le han realizado estudios a partir de muestras sanguíneas para el aislamiento e identificación de genes asociados al cáncer de mama. Estos genes son conocidos como BRCA-1 y 2 (Breast Cancer 1 y 2) y sus portadores tienen

un 85 % de posibilidades de desarrollar un cáncer de mama en el transcurso de sus vidas y se les ha asociado también con cáncer de ovario.

p53

Coloraciones inmunohistoquímicas de muestras por punción de aguja fina (PAF) de lesiones mamarias pueden demostrar la expresión de p53 y pueden ayudar a identificar a un subgrupo de pacientes con lesiones benignas con alto grado de transformación maligna.

HER-2/neu

Su sobre-expresión en lesiones benignas proliferativas pueden identificar pacientes con alto grado de desarrollar cáncer de mama.

Estos marcadores genéticos tumorales facilitarán conocer a estos portadores sanos susceptibles al cáncer de mama y tomar las medidas necesarias para su seguimiento y tratamiento preventivo. Hasta los actuales momentos no se dispone de los procedimientos necesarios para su reparación.

Efectos negativos de la pesquisa

Aunque los beneficios son mayores, la pesquisa también tiene sus consecuencias negativas: daños psicológicos, pruebas imagenológicas y biopsias innecesarias en pacientes sin cáncer y los inconvenientes debido a los resultados falsos-positivos de la pesquisa. Más allá, encontramos los efectos asociados a los tratamientos de las sobrediagnosticadas.

El autoexamen de la mama puede conllevar a ansiedad y cancerofobia, a visitas repetidas y estudios por imágenes y biopsias innecesarias.

El examen clínico ocasiona ansiedad, pudor, temor al dolor, falsos negativos y positivos.

La mamografía conlleva ansiedad, temor al dolor, exploraciones radiológicas complementarias, falsos positivos y biopsias innecesarias.

Bibliografía

1. Haagensen CD, Bodian C, Haagensen DE. Breast carcinoma. Risk and detection Filadelfia: WB Saunders Co; 1981.

2. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2009 November; 151(10): p. 716-726 W-236.
3. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2009; 151: p. 727-737.
4. Kösters JP, Gøtzsche PC. Regular self-examination or clinical examination for early detection of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; 2: p. CD003373.
5. Saslow D, Hannan J, Osuch J. Clinical breast examination: practical recommendations for optimizing performance and reporting. *CA Cancer J Clin.* 2004; 54(6): p. 327-344.
6. Saslow D, Hannan J, Osuch J, Alciati MH, Baines C, Barton M. Clinical breast examination: practical recommendations for optimizing performance and reporting. *CA Cancer J Clin.* 2004; 54: p. 327-344.
7. Semiglazov VF, Manikhas AG, Moiseenko VM, Protsenko SA, Kharikova RS, Seleznev IK. Results of a prospective randomized investigation [Russia (St.Petersburg)/WHO] to evaluate the significance of self-examination for the early detection of breast cancer. *Vopr Onkol.* 2003; 49: p. 434-441.
8. Leborgne R. Diagnóstico radiológico de las afecciones mamarias. In Uriburu JV. *La mama.* Buenos Aires: Editorial Científica Argentina; 1957. p. 52-63.
9. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM. Efficacy of screening mammography: a meta-analysis. *JAMA.* ; 273: p. 149-154.
10. Fletcher SW, Black W, Harris R. Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* ; 85(1644-1656).
11. American College of Radiology(US). *Breast imaging reporting and data system (BI-RADS).* 2nd ed. Reston: The American College of Radiology; 1995.
12. Qaseem A, Snow V, Sherif K, Aronson M, Weiss KB, Owens DK. Clinical Efficacy Assessment Subcommittee of the American College of Physicians. Screening mammography for women 40 to 49 years of age: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2007; 146: p. 511-515.

13. Ringash J. Canadian Task Force on Preventive Health Care. Preventive health care, 2001 update: screening mammography among women aged 40-49 years at average risk of breast cancer. *CMAJ*. 2001; 164: p. 469-476.
14. Pisano ED, Gatsonis C, Hendrick E, Yaffe M, Baum JK, Acharyya S. Digital Mammographic Imaging Screening Trial (DMIST) Investigators Group. Diagnostic performance of digital versus film mammography for breast-cancer screening. *N Engl J Med*. 2005; 353: p. 1773-1783.
15. Chagpar AB, McMasters KM. Trends in mammography and clinical breast examination: a population-based study. *J Surg Res*. 2007; 140: p. 214-9.
16. Feig SA. Estimation of currently attainable benefit from mammographic screening of women aged 40-49 years. *Cancer*. 1995; 75(10): p. 2412-2423.
17. Armstrong K, Moye E, Williams S, Berlin JA, Reynolds EE. Screening mammography in women 40 to 49 years of age: a systematic review for the American College of Physicians. *Ann. Intern. Med*. 2007; 146(7): p. 516-526.
18. Smith-Bindman R, Ballard-Barbash R, Miglioretti DL, Patnick J, Kerlikowske K. Comparing the performance of mammography screening in the USA and the UK. *Journal of medical screening*. 2005; 12(1): p. 50-54.
19. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, Berg CD, Chlebowski RT, Feuer EJ. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*. 2007; 356: p. 1670-1674.
20. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. Breast cancer screening. *Obstet Gynecol*. 2003 April; 101(42): p. 821-831.
21. Hsung J, Sonnad S, Schwartz J, Langlotz C. Accuracy of MR imaging in the work-up of suspicious breast lesions: a diagnostic meta-analysis. *Acad Radiol*. ; 6(7): p. 387-397.

CAPÍTULO XXVIII
CARCINOMA *IN SITU*

FRANCISCO ARCIA ROMERO
GINO BIANCHI

La glándula mamaria es una glándula de la piel, una glándula sudorípara modificada, que proviene de un engrosamiento ectodérmico en la cara ventral del embrión, cordones celulares sólidos que luego adquieren luz, transformándose en los conductos mamarios principales, los cuales se ramifican. Los conductos mamarios terminales dan origen a los lobulillos.

Esquemáticamente la glándula mamaria consiste en un complejo sistema de conductos ramificados que por un extremo drenan hacia el pezón y por el otro terminan en la unidad ductal terminal lobulillar, que por evaginaciones constituyen los alvéolos o acinos.

El carcinoma de la mama se origina por la proliferación de células atípicas, en su comienzo confinado a los conductos, lobulillos o ambas estructuras, sin evidencia demostrable de invasión del estroma, por no traspasar la membrana basal.

Historia del carcinoma *in situ*

En el siglo XIX y los primeros años del siglo XX los cirujanos eran sus propios patólogos. Solo operaban masas palpables y, por el aspecto macroscópico, en la mesa operatoria decidían si era benigna o maligna, en el primer caso practicaban escisión y en el segundo una mastectomía radical. Posteriormente comenzaron algunos a dedicarse solo a la patología. En 1917 Mc Carthy y Broders en la Mayo Clinic escribieron: “Seis meses, un año o cinco años de entrenamiento en Patología Macroscópica no logrará que un cirujano no cometa un alto porcentaje de errores diagnósticos, debe ser completamente realizado por el profesional médico capaz de realizar el diagnóstico microscópico, que en muchas condiciones es absolutamente necesario” (1).

El diagnóstico de carcinoma mamario *in situ* ha existido desde hace un siglo. El comedocarcinoma fue reconocido por Bloodwood en 1893 (2). Mc Carthy en 1911 enuncia el concepto de carcinoma preinvasivo (3). James Ewing en 1919 describe las características celulares y diagnosticó dos casos como carcinoma *in situ* ductal (4).

Cheatle publica en 1921 un trabajo con fotografías y ratifica su conclusión de que el carcinoma inicialmente existe entre los ductos (5). Stout en 1932 en su libro sobre cáncer en humanos estaba consciente del concepto de cáncer preinvasivo y refiriéndose a la proliferación del epitelio mamario escribió: “La decisión si una lesión dada es todavía una hiperplasia o ha pasado el límite y viene a ser un cáncer es a menudo difícil” (6). Broders en 1932 acuña la frase “carcinoma *in situ*” (7).

El concepto de carcinoma preinvasivo fue bien establecido en Inglaterra por Dawson en 1933: “El carcinoma siempre asienta en los ductos y en la mayoría de los casos en los ductos terminales intralobulillares” (8). Muir es el primero en utilizar el término “carcinoma intraductal”, en 1935 (9).

El carcinoma lobulillar *in situ* fue descrito en 1941 por Foote y Steward. En una serie de 300 mastectomías, encontraron dos casos con esta rara lesión no infiltrante y otros 12 en los cuales se asociaba con un carcinoma infiltrante (10).

Neoplasia lobulillar

Es una proliferación de células epiteliales atípicas, generalmente pequeñas, con disminución de la cohesión intercelular, que se encuentran en la unidad ducto-lobulillar terminal, y las cuales no invaden el estroma adyacente. El término engloba tanto lo que se conoce como el carcinoma lobulillar *in situ*, como la hiperplasia lobulillar atípica. En la clasificación de la Organización Mundial de la Salud aparece con el término de neoplasia intraepitelial lobulillar. Se ha propuesto además otra denominación, la de neoplasia lobulillar intraepitelial, como también la subclasificación en tres grados o categorías (LIN1, LIN2, y LIN3) de acuerdo con las características morfológicas y de pronóstico, pero esta categorización está en proceso de ser aceptada universalmente (11). Histológicamente, la neoplasia lobulillar se localiza en la unidad ducto-lobulillar terminal, donde se puede observar una distensión variable de los acinos por una población monomórfica de células pequeñas, con disminución de la cohesión, núcleos redondos, de cromatina finogranular, con micronúcleolos. El citoplasma es escaso, y los bordes citoplasmáticos poco definidos. La necrosis tumoral, las mitosis y microcalcificaciones son hallazgos muy poco frecuentes. Se pueden observar vacuolas citoplasmáticas. Existe una variante de células en “anillo de sello”.

Se reconocen dos tipos de esta neoplasia: el tipo A, con la morfología anteriormente descrita, y otra llamada tipo B, constituida por células más

grandes y más atípicas que la anterior, con nucléolos más grandes, y cromatina irregular, llamada también pleomórfica. Estos tipos se pueden presentar solos o formando mezclas. Las células de la neoplasia lobulillar se pueden extender y colonizar al epitelio no neoplásico de los ductos, desplazándolo focalmente; a esto se le llama diseminación pagetoide. También puede colonizar otras lesiones mamarias tales como adenosis, cicatriz radial, lesiones papilares y esferulosis colagenosa (12) (13) (14) (15).

El perfil inmunohistoquímico de la neoplasia lobulillar está caracterizado por la positividad de receptores de estrógenos y de progesterona, y la negatividad para el HER2 y para los marcadores de tipo basal.

Desde el punto de vista del análisis genético, estas lesiones presentan pérdidas de 16q, 16p, y 17p; y ganancias de 6q. La pérdida del gen CDH1 ubicado en 16q22.1, es un evento crucial en el desarrollo de las neoplasias lobulillares. Este gen codifica la E-cadherina, la cual es una glicoproteína transmembrana la cual forma parte del sistema de adhesión intercelular. La negatividad para la E-cadherina en inmunohistoquímica, es una característica útil de las neoplasias lobulillares, la cual puede ser de ayuda en el diagnóstico diferencial con algunos casos de carcinomas ductales *in situ* (16) (17) (18) (ver figuras 1 y 2).

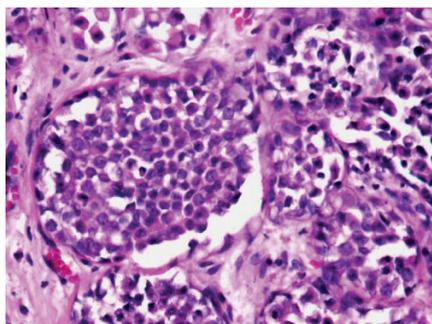


Figura 1. Neoplasia lobulillar. Lobulillos distendidos por células neoplásicas monomórficas, pequeñas. Algunas de ellas presentan una vacuola intracitoplasmática.

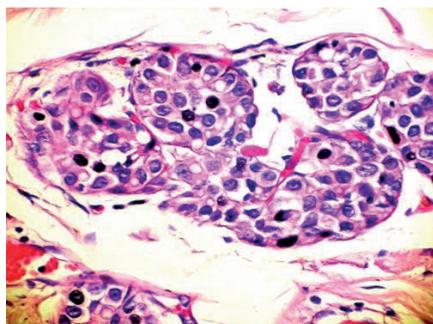


Figura 2. Neoplasia lobulillar. Acinos mamarios parcialmente distendidos por células neoplásicas monomórficas, poco atípicas.

Frecuencia

Es muy difícil asentar la verdadera frecuencia de una lesión que se encuentra como un hallazgo microscópico incidental en el estudio de una biopsia practicada por otra lesión, más frecuentemente un cambio fibroquístico.

Edad de incidencia

Li Ci y colaboradores publicaron “Cambios en la incidencia del carcinoma lobulillar *in situ*”, un estudio ajustado por edad de 1978 a 1998, obtenido de Registros de Cáncer de 9 poblaciones participantes del Programa de Vigilancia Epidemiológica y Resultados Finales (SEER). La incidencia del CLIS aumentó de 2,9 a 5,6/100.000 personas por año. En el grupo de mujeres entre 50 y 59 años de edad tuvieron la tasa de incidencia más alta 11.47/100.000 personas por año. La tasa de incidencia de CLIS ha tenido un crecimiento estable de 1978 a 1998 solo en mujeres post-menopáusicas (19).

Características clínico-patológicas

No tiene expresión clínica. No tiene expresión mamográfica definida, ya que no produce alteración del estroma glandular y pocas veces tiene microcalcificaciones. No tiene expresión macroscópica, el aspecto del tejido es normal o si acaso similar a un cambio fibroquístico.

Multicentricidad: tiene alto riesgo de multicentricidad, entre 58 % y 86 % con un promedio de 76 %.

Bilateralidad: el riesgo de bilateralidad está entre 9 % y 52 % con un promedio de 28 %.

Carcinoma lobulillar *in situ* pleomórfico

Es una entidad identificada en los últimos años, que tiene parámetros de agresividad similares al carcinoma ductal *in situ* de alto grado, incluyendo grado nuclear 3, abundantes nucléolos, índice Ki-67 alto y HER 2 neu positivo. Cuando se escinde se encuentra tumor residual con mucha frecuencia (83 %) y se asocia con carcinoma lobulillar infiltrante en 25 % de los casos (20).

Desde el punto de vista morfológico, el carcinoma lobulillar *in situ* pleomórfico está constituido por células grandes, con atipia nuclear importante, de citoplasma frecuentemente vacuolizado, o finamente granular, con pérdida importante de la cohesión intercelular. Puede presentar necrosis. Puede verse asociado a carcinoma lobulillar pleomórfico invasor, como también en forma aislada. En inmunohistoquímica, presenta niveles bajos de positividad a los receptores de estrógenos y de progesterona, con amplificación ocasional del HER2 y negatividad de la E-cadherina. Genéticamente presenta las características de los carcinomas lobulillares, como son la pérdida de 16q,

pérdida de 17p, ganancia en 1q; además de las mencionadas, este tipo de lesión presenta delección de 8p y 13q; y ganancias de 8q, además de exhibir amplificaciones de oncogenes importantes, lo cual pudiera explicar su comportamiento clínico agresivo. A esta entidad se le considera como un precursor no obligado del carcinoma lobulillar pleomórfico invasor (16) (21).

Microcalcificaciones en el carcinoma lobulillar in situ

Dos formas de carcinoma lobulillar *in situ* se asocian con calcificaciones, la clásica con células pequeñas y uniformes y la pleomórfica, con células grandes, frecuentemente con necrosis central. En la mamografía las calcificaciones son dispersas, puntiformes, de alta densidad y pequeñas, de 0,5 mm o menos, aunque las calcificaciones visibles en el carcinoma lobulillar pleomórfico tienden a ser más grandes y más densas, morfológicamente similares al carcinoma ductal *in situ* (22).

Potencial biológico

La lesión es considerada actualmente como un indicador de cáncer de la mama; sin embargo, este punto de vista está cambiando, ya que el carcinoma lobulillar *in situ* frecuentemente acompaña el carcinoma lobulillar invasivo y la frecuencia de que el carcinoma lobulillar invasor sigue al carcinoma lobulillar *in situ* es muy alta si se comparan con pacientes no seleccionados. No debe considerarse solo un indicador, sino un verdadero precursor (23).

Burger y colaboradores, en un estudio de la relación genética de carcinoma lobulillar *in situ*, carcinoma ductal *in situ*, asociados con carcinomas invasivos de la mama, concluyen que hay una fuerte evidencia que el cáncer invasivo es una enfermedad con múltiples clones citogenéticas que estaban presentes en lesiones pre-invasivas (24).

Manejo de la neoplasia lobulillar

La opción más común es de observación cercana y quimioprevención, como paciente de alto riesgo. Recomendación que ha sido la consecuencia de estudios limitados, por su naturaleza retrospectiva, pequeño número de pacientes y frecuentemente asociados con otras lesiones de alto riesgo.

Elsheikh y colaboradores revisaron 33 biopsias de cilindro, 20 de hiperplasia lobulillar atípica y 13 de carcinoma lobulillar *in situ* y les hicieron seguimiento después de escisión quirúrgica. La mamografía demostró calcificaciones en 29 casos (88 %) y masas en 4 casos (12 %). El seguimiento

después de extirpación quirúrgica demostró carcinoma infiltrante ductal o lobulillar en 4/13 CLIS (31 %) y en 5/20 HLA (25 %). Siete de los nueve casos de cáncer se asociaron con calcificaciones y dos se presentaron como masas. La subestimación de cáncer se vio en 28 % de los casos seguidos en forma prospectiva. Las biopsias de cilindro practicadas a lesiones nodulares o que en el estudio histológico demuestren carcinoma lobulillar *in situ* deben ser extirpadas totalmente y tener estricto seguimiento (25).

Carcinoma ductal *in situ*

Es la proliferación de células epiteliales atípicas que rellenan y distienden los ductos, sin invasión evidente del estroma.

Frecuencia

Hace 20 años constituían el 5 %-6 % del total de los carcinomas de la mama. Gracias al progreso de la imagenología, el empeño en hacer diagnóstico de lesiones succínicas, y los programas de pesquisa, desde 1995 son el 20 % a 30 % del cáncer de mama detectados por mamografía (26).

Edad de incidencia

El CDIS tiene mayor incidencia entre los 54 y 56 años, que es similar a la del carcinoma invasor.

Anatomía patológica

El carcinoma ductal *in situ* (CDIS), es una lesión intraductal neoplásica caracterizada por una proliferación epitelial, ubicada en la unidad ducto-lobulillar terminal, con atipia celular de leve a marcada, la cual no rompe la membrana basal, y que presenta una tendencia no obligada a progresar a carcinoma infiltrante.

Clasificación

Existen muchas clasificaciones del CDIS. Tradicionalmente, se ha empleado la clasificación morfológica, la cual separa estas lesiones de acuerdo a su aspecto microscópico en tipo papilar, micropapilar, cribiforme, sólido y comedo. Los sistemas de clasificación recientes utilizan el aspecto del núcleo de las células neoplásicas (grado nuclear) en combinación con la presencia de necrosis y/o polarización celular; de tal manera, el CDIS se divide en tres grados: de bajo grado, grado intermedio, y alto grado, pudiendo estos estar presente y en diferentes proporciones en el mismo espécimen.

CDIS de bajo grado

Son células pequeñas, poco atípicas, dispuestas a formar arcos, micropapilas, cribas o formaciones sólidas. Los núcleos son uniformes, de cromatina regular, con nucléolos poco evidentes y mitosis escasas. Las microcalcificaciones son de la variedad psammomatosa. Este tipo de CDIS puede estar presente en múltiples cuadrantes de la mama con más frecuencia que los otros tipos de CDIS.

CDIS de grado intermedio

Frecuentemente está constituido por células similares al del CDIS de bajo grado dispuestas en forma de micropapilas, cribas y cúmulos sólidos, pero existe necrosis focal en algunos ductos. Algunos otros casos presentan núcleos de grado intermedio, con cromatina en grumos y nucléolos evidentes. Las calcificaciones pueden ser amorfas o laminadas.

CDIS de alto grado

Está constituido por células muy atípicas, con abundantes mitosis, formando micropapilas, estructuras cribiformes, sólidas y también dispuestas en una sola capa de células. Los núcleos son muy irregulares en contorno y textura cromatínica, con nucléolos evidentes. Es una característica la comedonecrosis, con abundantes detritus en el centro de los ductos. Se ha propuesto el uso de la nomenclatura DIN (Ductal Intraepithelial Neoplasia) en la cual se inscribe el CDIS (ver tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de las Lesiones Proliferativas Intraductales (OMS)

Terminología Tradicional	Terminología DIN
Hiperplasia Ductal Usual	Hiperplasia Ductal Usual
Hiperplasia Ductal Atípica	Neoplasia Intraepitelial Ductal (DIN 1 A)
Hiperplasia Ductal Atípica	Neoplasia Intraepitelial Ductal (DIN 1 B)
Carcinoma Ductal In Situ Bajo Grado (CDIS grado 1)	Neoplasia Intraepitelial Ductal (DIN 1 C)
Carcinoma Ductal In Situ Grado Intermedio (CDIS grado 2)	Neoplasia Intraepitelial Ductal (DIN 2)
Carcinoma Ductal In Situ Alto Grado (CDIS grado 3)	Neoplasia Intraepitelial Ductal (DIN 3)

Otras variantes de CDIS poco frecuentes son el de células fusiformes, el de tipo apocrino, el de células en “anillo de sello”, el neuroendocrino, el de células claras y el escamoso, de acuerdo a la morfología de las células constituyentes. Algunos autores piensan que estas variantes deben ser gradadas

utilizando los mismos criterios utilizados en el CDIS convencional. Alrededor del 75 % de los casos de CDIS expresan receptores de estrógenos (27) (28). La sobreexpresión de HER2 se observa en el 50 % de los mismos (29).

Los CDIS de bajo grado son, desde el punto de vista de la inmunohistoquímica, positivos tanto para receptores de estrógenos y de progesterona, y negativos para la oncoproteína asociada al HER2. Los CDIS de bajo grado se caracterizan por pérdidas recurrentes de 16q, y de 17p, y por ganancias en 1q. En los CDIS de alto grado, el inmunoperfil y las aberraciones genéticas son más heterogéneas que las observadas en los CDIS de bajo grado (11) (16).

Se ha estudiado al CDIS por medio de la técnica de perfiles de expresión genética (30). Hanneman y colaboradores (31) estudiaron 40 casos de CDIS del tipo bien, moderadamente y poco diferenciado. Utilizando un grupo de 43 genes, estos autores pudieron discriminar entre CDIS de bajo y CDIS de alto grado. Además, estuvieron en capacidad de identificar en este conjunto de casos, los subtipos moleculares correspondientes al similar al basal, al subtipo HER2 positivo, y al subtipo luminal.

Balleine y colaboradores (32) estudiaron por medio de perfiles de expresión genética, porciones de tejido microdisecado adyacente a 46 casos de carcinomas invasores de la mama. El tejido microdisecado correspondió a CDIS, a focos de hiperplasia epitelial atípica, así como de tejido mamario normal. Las muestras fueron discriminadas en dos grupos: de bajo grado molecular y de alto grado molecular. En el grupo de bajo grado molecular quedaron incluidos los casos de CDIS de bajo grado nuclear, los CDIS de grado intermedio, las zonas de hiperplasia ductal atípica, y el epitelio de aspecto benigno. El grupo de alto grado molecular incluyó casos de grado nuclear intermedio y de alto grado nuclear.

Así como existe un grupo de carcinomas infiltrantes así llamados de "Tipo Basal", se cree que exista su contrapartida de CDIS de así llamado "Tipo Basal". Morfológicamente, estos CDIS son de alto grado nuclear, con negatividad para receptores de estrógenos, receptores de progesterona, y oncoproteína asociada a Her2. Presentan además positividad para marcadores de tipo basal, como la citoqueratina 5/6 y el EGFR, además de presentar un índice elevado de Ki67, y sobreexpresión de p53 (33) (34) (35).

En cuanto al informe de Patología, éste debe contener la siguiente información en referencia al CDIS (11):

- Tipo histológico.
- Grado nuclear.
- Presencia o ausencia de necrosis.
- Tamaño de la lesión.
- Estado de los márgenes. Distancia del margen más cercano al tumor. Si el tumor está presente en el margen de resección, especificar si el compromiso es de un solo foco o si es multifocal o difuso.
- Presencia de microcalcificaciones.

(Ver figuras 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 y 11).

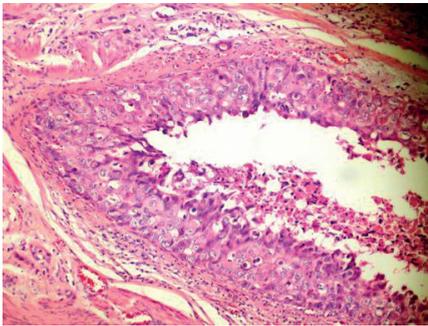


Figura 3. Carcinoma Ductal In Situ de Alto Grado Nuclear con necrosis central (Comedocarcinoma).

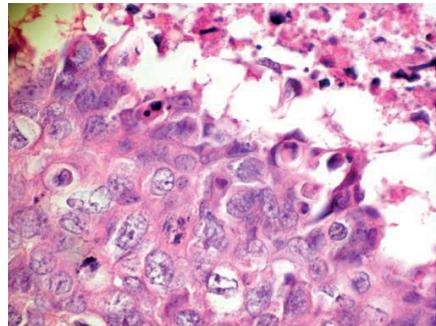


Figura 4. Carcinoma Ductal In Situ. Alto aumento de la Fig. 3. Se aprecia el revestimiento epitelial del ducto, con acentuada atipia y mitosis. En la esquina superior derecha, se aprecian detritus celulares resultantes de la necrosis.

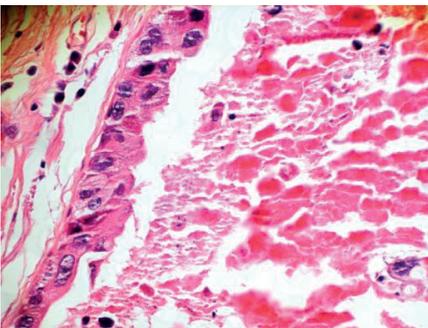


Figura 5. Carcinoma Ductal In Situ de Alto Grado tipo plano. El revestimiento de la pared del ducto está constituido por una o dos capas de epitelio atípico. En el centro de la imagen se aprecian residuos de la necrosis.

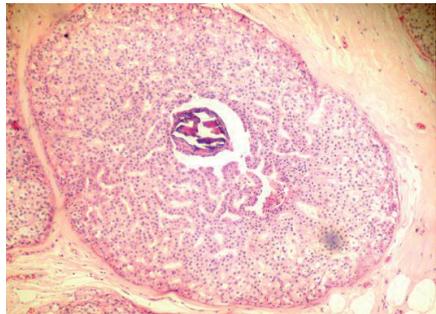


Figura 6. Carcinoma Ductal In Situ. Tipo sólido, de bajo grado nuclear, sin necrosis central. Ducto revestido por una formación sólida de células epiteliales poco atípicas, con calcificación en el centro del mismo.

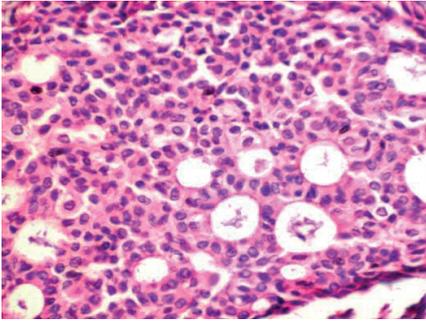


Figura 7. Carcinoma Ductal In Situ. Tipo Cribriforma. Bajo Grado Nuclear, sin necrosis central.

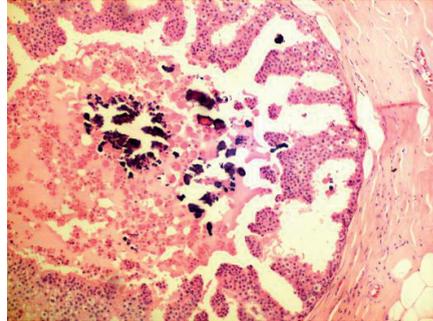


Figura 8. Carcinoma Ductal In Situ Grado Intermedio. Tipo arquitectural Micropapilar. Bajo grado Nuclear, con necrosis y calcificación central.

La clasificación histológica puede utilizarse para predecir pronóstico después de cirugía preservadora. Deben además tomarse en cuenta otras dos variables: tamaño de la lesión y estado de los márgenes. Las lesiones de mayor tamaño, en general, tienden a tener mayor grado histológico (36) (37) (38) y tener márgenes tomados, elementos que tienen una gran influencia en las tasas de control local en cirugía preservadora.

Clasificación de Van Nuys

Silverstein y Poller, en un detallado análisis de sus casos tratados con cirugía preservadora con o sin radioterapia, consideraron 16 factores pronósticos y encontraron que los predictores de recidiva local en análisis multivariable fueron: grado nuclear, tamaño del tumor, amplitud del margen y comedonecrosis (39).

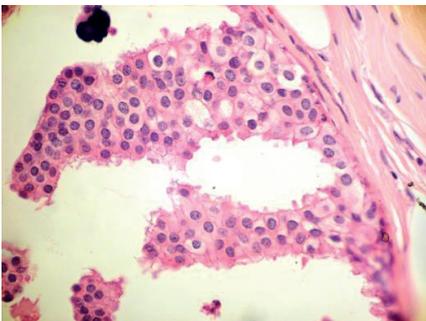


Figura 9. Carcinoma Ductal In Situ. Tipo Micropapilar. Bajo Grado Nuclear. Núcleos regulares, pequeños, redondeados.

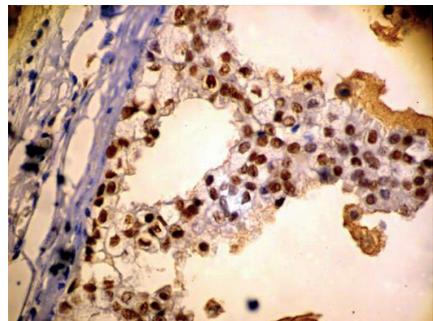


Figura 10. Carcinoma Ductal In Situ. Tipo Micropapilar. Receptores de Estrógenos Positivos. Coloración marrón de casi todos los núcleos de la neoplasia.

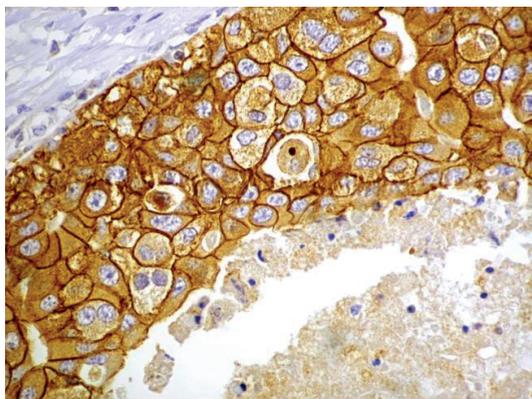
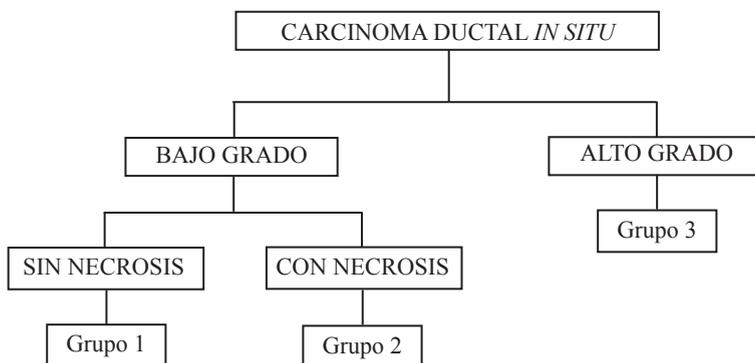


Figura 11. Carcinoma Ductal In Situ. Tipo Comedocarcinoma. Reacción positiva intensa (+++) al anticupero asociado al Her2. Se observa una coloración marrón intensa y continua en el contorno de todas las membranas de las células neoplásicas.

Ese fue el origen de la clasificación de Van Nuys: los pacientes con CDIS son separados en alto grado nuclear y no alto grado nuclear. Los de no alto grado nuclear son divididos por la presencia o ausencia de necrosis tipo comedo.

- Grupo 1= No alto grado sin comedonecrosis (6 % de recidivas locales).
- Grupo 2= No alto grado con comedonecrosis (13 % de recidivas locales).
- Grupo 3= Alto grado con o sin comedonecrosis (28 % de recidivas locales).

Tabla 2. Clasificación de Van Nuys del CDIS.



Tamaño del tumor

El tumor puede medirse clínicamente cuando es palpable, lo cual ocurre con muy poca frecuencia, El tamaño en la mamografía es útil, bien sea la zona con diferente densidad radiológica o la extensión del foco de microcalcificaciones, pero la más exacta es la medida histopatológica, para lo cual el cirujano debe orientar y marcar la pieza operatoria, luego se le debe practicar radiografía, especialmente importante cuando se trata de microcalcificaciones, y entintar la superficie exterior, después se hacen los cortes, que se identifican con números o letras, y para la medida el patólogo debe considerar las tres dimensiones.

Márgenes

El estado de los márgenes es una condición de gran importancia para la decisión terapéutica. Debe medirse en milímetros, desde el borde del tumor hasta el tope entintado. Si se extiende hasta el margen con tinta es positivo. Para considerar un margen negativo hay la controversia si debe tener no menos de 5 o de 10 mm.

Historia natural del carcinoma ductal in situ

- Se encuentra hasta en 16 % de autopsias.
- En 20 años de seguimiento el 75 % se hace infiltrante.
- El CDIS frecuentemente está asociado al Ca ductal infiltrante.
- La incidencia de CDIS en programas de pesquisa es >50 % en premenopáusicas y de 25 % en postmenopáusicas.
- En estudios de pesquisa, el descubrimiento y tratamiento del CDIS disminuye en 7 años la mortalidad por Ca. de mama.
- Mujeres que tienen un CDIS cuando desarrollan un infiltrante, tiene las mismas características histológicas.
- Después de cirugía preservadora el 50 % de recidivas son invasivos.

Multicentricidad y bilateralidad

El carcinoma de la mama se origina a partir de distintos focos en el parénquima glandular, afirmación que tiene su base en la heterogeneidad de las lesiones y en la presencia de focos microscópicos fuera del tumor primario. Se denomina multifocalidad la existencia de focos de lesión o tumor dentro del mismo cuadrante del tumor primario. Multicentricidad es la presencia

de focos de tumor o lesión en un cuadrante diferente del tumor primario. En cuanto a la incidencia de multicentricidad se han dado cifras tan disímiles como 15 % a 78 %, probablemente debidas a las diferentes técnicas de procesamiento del material. El promedio de las series estaría en 31 %. La bilateralidad del CDIS está entre 10 % y 15 %.

Potencial biológico

De acuerdo a los pocos estudios de muchos años de seguimiento de pacientes no tratadas por no haber sido diagnosticadas adecuadamente de su CDIS en su fase inicial, el riesgo de desarrollar un carcinoma ductal infiltrante es de 30 % a 50 % a los diez años (40). Analizando las distintas series, las cifras de riesgo son muy disímiles, aun partiendo del supuesto de que estamos estudiando una enfermedad única, aunque realmente sabemos que se trata de un grupo heterogéneo de lesiones con distinto potencial biológico. Tendríamos que separar las formas comedónicas, que podrían tener un 50 % de posibilidades de desarrollar un carcinoma infiltrante en un período de tres años, de las formas pequeñas, no comedónicas de CDIS que afirma Page tendrían un riesgo de 30 % a 50 % de desarrollar un cáncer invasor en 10 a 15 años (41).

Otra evidencia del potencial como precursor es la coexistencia simultánea del CDIS como parte de un carcinoma invasor, en ese caso el grado de diferenciación de ambos componentes coinciden, tanto el *in situ* como el invasor son bien diferenciados o poco diferenciados. En la asociación del CDIS con el invasor pueden participar en distinta proporción, con franco predominio del invasor o en otros casos con carcinoma intraductal extensivo, que se ha considerado como un marcador para predecir recidivas post-operatorias, sin embargo hoy se le da más importancia a los márgenes de resección.

Factores de riesgo

Reiner y colaboradores, en un estudio prospectivo que incluyó 61.864 mujeres, publicado en 1977 sobre factores de riesgo en cáncer de mama *in situ* e infiltrante, concluyen:

El índice de masa corporal no tiene relación con el riesgo de cáncer *in situ* en cualquier momento de actividad ginecológica, pero sí aumenta el riesgo de cáncer infiltrante en edad post-menopáusica, lo cual apoya la hipótesis que la obesidad concomitante activa la proliferación (42).

La edad tardía del primer parto y la nuliparidad están asociados con el riesgo en cáncer *in situ* más que al cáncer invasivo en mujeres pre-menopáusicas.

El uso de hormonas en post-menopáusicas está asociado más estrechamente con enfermedad invasiva.

El riesgo relativo asociado con historia familiar y densidad mamaria fue similar para cáncer *in situ* o invasivo.

Formas de presentación

1. *Imagenológicos*: son totalmente asintomáticos y solo se identifican por una imagen en mamografía. 70 a 85 % en la mayoría de las series internacionales, generalmente por microcalcificaciones. Meijnen y colaboradores sostienen que el diagnóstico del CDIS asintomático con la introducción de la pesquisa aumentó de 47 % a 77 % (43).
2. *Palpables*: con menos frecuencia, son lesiones que tienen suficiente volumen y consistencia para ser identificados por la paciente o por el médico en la palpación de la mama. El tumor es pequeño, no mayor de 2 o 3 cm, con bordes regulares, móviles dentro de la mama, no tiene generalmente las características de los tumores infiltrantes. En un estudio hecho en Holanda, su frecuencia está en 15 % en Hospitales Docentes y 24 % en Hospitales no Docentes (44).
3. Por secreción espontánea por el pezón, solamente el 5 % presenta telorrea serosanguinolenta o sanguinolenta.

Diagnóstico

En el manejo del carcinoma ductal *in situ*, en sus distintos aspectos diagnósticos es indispensable que siempre se actúe con criterio de enfoque multidisciplinario, en un equipo mastológico integrado por cirujano, imagenólogo, patólogo, y todos los especialistas que se considere puedan dar un aporte en el estudio de la paciente.

Estudio por imágenes

Mamografía

Aspecto clásico: calcificaciones en el 80 %. Las cuales se desarrollan en la necrosis tumoral. En el comedocarcinoma hay necrosis que se calcifica. Los no comedo pueden o no tener necrosis y presentar o no calcificaciones.

Morfología de las calcificaciones: pueden ser granulares, pleomorfas o en moldes, y su distribución: lineales, lineales-ramificadas, agrupadas, irregulares.

La presencia de microcalcificaciones agrupadas, irregulares, heterogéneas, asociadas o no a densidades focales plantea la muy alta posibilidad de estar ante un CDIS. Cuando la lesión es de mayor grado nuclear y con focos de necrosis con mayor frecuencia, se acompaña de microcalcificaciones polimórficas e irregulares. La frecuencia de recidivas en cirugía preservadora es mayor cuando hay calcificaciones.



Figura 12. Mamografía con microcalcificaciones agrupadas como granos de sal.



Figura 13. Foco de microcalcificaciones heterogéneas, agrupadas, algunas siguen trayectos ductales.



Figura 14. Nódulos de contornos unos definidos y otros desdibujados, con calcificaciones heterogéneas en su interior.

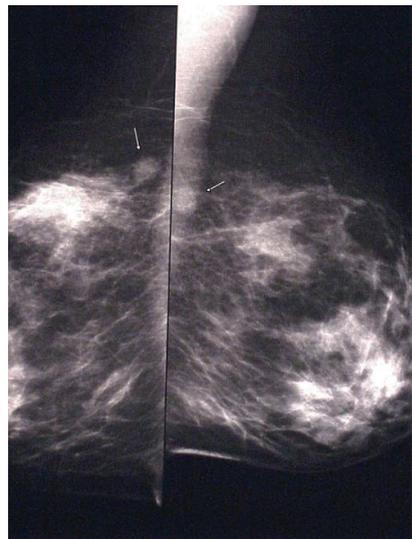


Figura 15. En ambas proyecciones se visualiza hacia la región prepectoral (flecha), nódulo de contornos difuminados.

La imagen de masa es menos característica, generalmente redondeada y de bordes regulares. Puede verse en el 10 % de los casos, y con calcificaciones asociadas en otro 10 %.

Para Pai y colaboradores el programa de Detección con Ayuda de la Computadora identificó carcinoma ductal *in situ* en 53 (91 %) de 58 lesiones en las proyecciones cefalocaudal y mediolateral oblicua de mamografías de pesquisa obtenidas en el año del diagnóstico. En una revisión retrospectiva siete (30 %) de 23 lesiones tenían manifestaciones mamográficas que no fueron identificadas por el Programa de Detección con Ayuda de la Computadora (CAD). Concluyen que este programa tiene una alta sensibilidad en la detección de carcinoma ductal *in situ* (45) (ver figuras 12, 13, 14 y 15)

Ultrasonido

El ultrasonido es útil para evaluar la extensión del tumor, en conjunto con la mamografía en pacientes con diagnóstico de CDIS.

Pueden apreciarse como masas sólidas de bordes regulares. Ocasionalmente son masa cavitarias en los conductos galactóforos o quistes con proliferaciones en su interior.

Con el ecodoppler la lesión sólida puede mostrar aumento de la vascularización, por la proliferación celular.

Khapour y colaboradores afirman que tiene, sin embargo, un bajo valor predictivo para evaluar metástasis a los ganglios axilares, por lo cual no se justifica su uso rutinario para evaluar la axila en CDIS (46).

Resonancia magnética

En una conferencia dictada en el IX Congreso Venezolano de Mastología, la Dra. Christine Khul, de Berlín, presentó 7.319 mujeres: 167 con diagnóstico definitivo de CDIS puro.

Sensibilidad

Mamografía positiva 93/157 (56 %)

Resonancia Magnética positiva 153/157 (92 %)

En su conclusión la resonancia magnética es muy útil para precisar la extensión del CDIS y evitar la necesidad de reintervenciones por márgenes inadecuados. Tiene mayor sensibilidad para detectar CDIS de alto grado. Es la técnica de imagen con mayor sensibilidad para diagnosticar CDIS.

Ductografía (galactografía)

Es el estudio mamográfico que se practica en casos que hay secreción por el pezón, utilizando un catéter plástico introducido por el orificio del pezón que da salida a la secreción, se administra un contraste yodado hidrosoluble radio opaco, que llena y permite visualizar específicamente el ducto.

Li G y colaboradores analizan retrospectivamente 31 casos de carcinoma ductal *in situ* con secreción por el pezón. La mamografía mostró signos positivos en 25,81 % de los casos. La ductografía en 90,3 %. La imagen característica en la ductografía incluye invasión irregular, destrucción en comido de polilla, rigidez y estrechez, defectos intraluminales múltiples, dilatación de la porción ductal próxima e interrupción del ducto principal y sus ramas. En conclusión, la ductografía es de gran valor en el diagnóstico del carcinoma ductal *in situ* con secreción por el pezón (47).

Es un procedimiento complejo, que requiere personal especializado, con experiencia en el procedimiento, que en los últimos años ha sido sustituido por el ultrasonido de alta resolución, que ha progresado mucho en manos de los imagenólogos.

Biopsia percutánea¹

Una vez identificada por mamografía, una lesión no palpable, especialmente cuando por microcalcificaciones se plantea el diagnóstico de carcinoma ductal *in situ*, puede procederse a la práctica de tomar una muestra de biopsia con un procedimiento ambulatorio, que requiere equipos sofisticados y personal especializado y experimentado para obtener excelentes resultados.

Puede efectuarse biopsia percutánea por estereotaxia, con equipos horizontales o verticales, con sistemas para obtener muestras de corte o de corte y vacío. Estos últimos obtienen gran cantidad de tejido para su estudio diagnóstico. Para Meijnen y colaboradores (43) la introducción de la biopsia de corte por estereotaxia pre-operatoria redujo la necesidad de procedimientos operatorios múltiples.

En la biopsia percutánea por ultrasonido se usan equipos de alta resolución, con cabezales de 8 a 10 MHz. Debe ser practicada por operadores con

¹ Recomendamos leer el Capítulo 11 “Manejo de las lesiones no palpables”, escrito por el Dr. Víctor Acosta y colaboradores.

experiencia y destreza, trabajando en equipo con citopatólogo o patólogo experto. La muestra se puede tomar con aguja fina o sistema de corte o de corte y vacío.

La biopsia percutánea por resonancia magnética es un procedimiento que tiene indicaciones más limitadas y solo debe hacerse cuando el imagenólogo cuente con el equipo e instrumental más adecuados.

Biopsia radioquirúrgica

Es un procedimiento que no solo tiene carácter diagnóstico, sino que en la práctica hoy día se ha constituido en un procedimiento terapéutico. En una lesión no palpable, más frecuentemente un foco de microcalcificaciones con características imagenológicas de carcinoma ductal *in situ*, que por muy diversas razones no se tiene biopsia percutánea, se procede a su práctica.

En primer lugar, se hace cuidadosa medida de su ubicación tridimensional en las placas de mamografía cefalocaudal y perfil de 90 grados.

Bajo control radiográfico se coloca un marcador, que puede ser un arpón o aguja de Kopans, carbón vegetal (con el cual tuvimos muy buena experiencia) o una semilla radioactiva (en lugar de la solución que se ha usado originalmente en escuelas internacionales) (48).

Posteriormente la paciente es llevada a quirófano y, preferiblemente bajo anestesia general, se hace una incisión cutánea lo más próxima posible a la lesión, para trabajar en el camino más corto, y utilizando una sonda para localización si ha usado material radioactivo, se le extirpa totalmente, con un margen de tejido sano alrededor, de no menos de 5 a 10 mm.

Es muy importante, sobre todo si se trata de microcalcificaciones, marcar la pieza operatoria, para su correcta orientación, y practicarle radiografía, que debe compararse con las placas originales para saber si fue extirpada totalmente, y marcar la lesión con agujas o clips metálicos para guiar al patólogo (ver figura 16).

El patólogo recibe la pieza operatoria con la radiografía y puede practicar frotis por aposición y/o cortes congelados para conocer el estado de los márgenes, en forma inmediata.

Luego se pinta toda la periferia de la pieza con tinta, para en los cortes definitivos hacer el estudio histológico detallado y la medida definitiva de todos los márgenes.



Figura 16. Radiografía de pieza realizada con magnificación muestra la resección del grupo de microcalcificaciones. Se colocaron clips.

Tratamiento

Mastectomía parcial

El tratamiento de elección es una mastectomía parcial, que escinda totalmente la lesión, con un margen de tejido sano de 5 a 10 mm en toda su periferia. El cirujano debe orientar y marcar la pieza operatoria. Acostumbramos identificar los extremos: cefálico, superficial y externo.

Siempre debe practicarse radiografía de la pieza operatoria, que tiene especial importancia cuando se manejan microcalcificaciones, lo cual ya fue descrito. Para guiar radioterapia y eventuales procedimientos que puedan ser necesarios posteriormente se colocan marcas metálicas en el lecho operatorio.

Recidivas locales

Silverstein y colaboradores en 707 pacientes con carcinoma ductal *in situ* seguidos por 8 años, tuvieron 74 recidivas locales, 39 no invasoras y 35 invasoras, constituyendo las recidivas invasoras el 7,4 % para las tratadas en forma conservadora (49).

Habel y colaboradores recopilaron 709 pacientes con CDIS tratadas con cirugía conservadora. Las recidivas locoregionales a cinco años fueron del 15 % y a 10 años el 31 %. El riesgo de recidivas está aumentado en tumores de mayor tamaño, en tumores tipo comedo, mujeres premenopáusicas en el

momento del diagnóstico, en las que tienen un aumento del índice de masa corporal, y en las que utilizaron tratamiento hormonal sustitutivo en menopausia (50). La sobreexpresión del marcador p53 es un predictor común de recidivas locales des pues del tratamiento de todos los estadios de carcinomas ductales de la mama. Este marcador puede ayudar en la planificación del tratamiento y en el seguimiento (51).

Mastectomía simple

Su indicación es el carcinoma ductal *in situ* extenso, manifestado por microcalcificaciones en una zona muy amplia, tumores multicéntricos, tumores clínicos voluminosos, mayores de 30 o 40 mm, cuando la relación tamaño de la mama-tamaño del tumor, no es adecuada para una resección con buen margen y adecuado resultado estético.

El cirujano plástico debe estar integrado en el equipo quirúrgico, para utilizar técnicas de preservación de piel, para reconstrucción inmediata con colgajos miocutáneos, de recto anterior mayor del abdomen, o dorsal ancho, o bien prótesis o implantes.

Meijnen P y colaboradores, en un trabajo que ya mencionamos hecho en The Netherlands Cancer Institute en el año 2005, siguen practicando un 59 % de mastectomías, con un aumento de los procedimientos de reconstrucción, a pesar del avance en la detección y el diagnóstico (43).

La reconstrucción tardía es otra opción, cuando por alguna razón no se practica en el momento de la mastectomía.

Manejo de la axila

Por la condición primaria de que el carcinoma ductal *in situ* no traspasa la membrana basal, no llega al estroma, no alcanza los vasos linfáticos y por tanto no es capaz de originar metástasis en los ganglios linfáticos axilares, no hay indicación de explorar o tratar la axila en CDIS puro. El problema se plantea porque hay oportunidades en las cuales el material que examina el patólogo no incluye focos ocultos de invasión que si pueden dar metástasis, es ese el origen de algunas controversias.

Intra y colaboradores en 854 pacientes con CDIS puro sometidos a biopsia de ganglio centinela en 10 años. Detectaron metástasis en 12 (1,4 %). En 7 casos solo micrometástasis y en 5 macrometástasis. Además, se identificaron células tumorales aisladas en 4 pacientes adicionales. Por la baja prevalencia de compromiso metastásico, la biopsia de ganglio centinela no

se debe considerar un procedimiento estándar en el tratamiento del carcinoma ductal *in situ* (52).

Yen y colaboradores presentan 398 pacientes, con diagnóstico inicial de CDIS, de los cuales 80 (20 %) tuvieron el diagnóstico definitivo de Ca. Invasivo. Plantean como predictores de carcinoma invasivo y por tanto una guía para practicar ganglio centinela las características siguientes: paciente joven (< 55 años), biopsia de aguja gruesa, tumor voluminoso (> 4 cm.), alto grado (53). La revisión de ganglios linfáticos con inmunohistoquímica de la disección axilar de carcinoma *in situ* puro, o pequeña invasión y carcinoma tubular, demostró un marcado incremento de micrometástasis o células tumorales aisladas en comparación con la tinción de rutina. La sobrevida no se alteró en 102 meses de seguimiento. Piensan que la inmunohistoquímica en el ganglio centinela no contribuye a indicar tratamiento adicional (54).

Radioterapia

En los últimos años algunas escuelas utilizan en todos los casos de carcinoma ductal *in situ*, tratados con cirugía preservadora la radioterapia, para disminuir la frecuencia de recidivas locales.

Otros han considerado como indicaciones específicas: pacientes > 40 años, márgenes dudosos, grado nuclear intermedio o alto.

En el informe del Protocolo B-17 NSABP sobre CDIS, con un periodo medio de seguimiento de 43 meses las recidivas alcanzaron el 16,4 % en las tratadas solo con cirugía preservadora y 7 % las que además fueron irradiadas. Se llama la atención sobre el hecho de que las recidivas en el primer grupo fue 50 % como carcinomas infiltrantes, mientras en las irradiadas solo lo fueron el 28 %, lo cual demuestra una ventaja de la radioterapia sobre los carcinomas invasores (55).

Solin y colaboradores, en un estudio de 1.003 pacientes con CDIS unilateral, detectado por mamografía, tratadas en 10 instituciones de Norteamérica y Europa, con cirugía preservadora seguida de radioterapia definitiva. La media de seguimiento fue de 8,5 años. Tuvieron un total de 100 fallas locales (10 %). La edad > 0 = a 50 años y margen de resección negativo son los factores que disminuyen el riesgo de falla local. Concluyen que su estudio soporta el uso de cirugía conservadora seguida de irradiación definitiva de la mama para el tratamiento de pacientes con CDIS detectados por mamografía (56).

Tratamiento adyuvante

Por tratarse de una afección que tiene 85 % a 95 % de sobrevida libre de enfermedad a los diez años con mastectomía o cirugía preservadora más radioterapia (57), la terapia sistémica no es parte del tratamiento de rutina (58). Tamoxifen se ha indicado para disminuir el riesgo de que se desarrolle un segundo cáncer de la mama. Debemos considerar su indicación como quimio prevención, con base en que el efecto antihormonal inhibe la reproducción celular por reducir la exposición del epitelio mamario a los estrógenos (59).

Después del tratamiento con mastectomía parcial más radioterapia hay más de 15 % de recidivas locales, de las cuales el 60 % son cáncer invasivo. También hay un 6 % de bilateralidad. Todo eso llevó a practicar el estudio NSABP-24, el cual hizo una randomización de 1.800 mujeres tratadas con cirugía preservadora y radioterapia por CDIS a Tamoxifen adyuvante vs. placebo por 5 años. A los 7 años de seguimiento hubo una estadísticamente significativa reducción de 27 % en la tasa de incidencia anual de todos los eventos relacionados con cáncer de la mama ipsilateral y Contralateral en las pacientes que recibieron Tamoxifen, incluyendo 48 % de reducción del cáncer invasivo. A pesar de los efectos secundarios que incluyen cáncer de endometrio, eventos trombóticos, y cataratas, más frecuentes en mujeres de más edad. El Tamoxifen debe considerarse como tratamiento adyuvante para mujeres sometidas a cirugía preservadora por CDIS con receptores estrogénicos positivos (51).

Mastectomía profiláctica contralateral

Tuttle y colaboradores utilizaron la base de datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results de pacientes con carcinoma ductal *in situ* unilateral diagnosticados de 1998 a 2005. Identificaron 51.030 pacientes con CDIS, en 2.072 de ellos se practicó mastectomía profiláctica contralateral. Determinaron la tasa de mastectomía profiláctica contralateral como la proporción de todos los pacientes tratados quirúrgicamente era 4,1 % y 13,5 % la proporción de pacientes tratado con mastectomía. En ambos grupos tuvieron una significativa participación los factores: edad joven del paciente, raza blanca, diagnóstico hecho en años recientes y la presencia de carcinoma lobulillar *in situ*. Otros factores importantes fueron: Tamaño voluminoso del tumor y alto grado. Conclusión: el uso de mastectomía profiláctica contralateral por carcinoma ductal *in situ*, en los Estados Unidos de Norteamérica ha tenido un acentuado incremento de 1998 al 2005 (61).

Referencias

1. Tavassoli FA, Devilee P (ed.) Pathology and Genetics of Tumors of the Breast and Female Genital Organs.. IARC Press. Lyon, 2003.
2. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 1975; 55:231-273
3. Andersen JA, Lobular carcinoma in situ of the breast with ductal involvement. Frequency and possible influence on prognosis. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)* 1974; 82:665-662
4. Andersen JE, Vendelboe ML. Cytoplasmic mucous globules in lobular carcinoma in situ. Diagnosis and prognosis. *Am J Surg Pathol* 1981; 5:251-255.
5. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. *Cancer* 1978;42:737-769.
6. Lopez-Garcia MA, Geyer FC, Lacroix-Triki M, Marchió C, Reis-Filho JS. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology*. 2010 Aug;57(2):171-92
7. Simpson PT, Gale T, Fulford LG, Reis-Filho JS, Lakhani SR. The diagnosis and management of pre-invasive breast disease: pathology of atypical lobular hyperplasia and lobular carcinoma in situ. *Breast Cancer Res*. 2003; 5; 258–262.
8. Brogi E, Murray MP, Corben AD. Lobular carcinoma, not only a classic. *Breast J*. 2010 Sep-Oct;16 Suppl 1:S10-4.
9. Vargas AC, Lakhani SR, Simpson PT. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast: molecular pathology and clinical impact. *Future Oncol*. 2009 Mar;5(2):233-43.
10. Allred,DC, Mohsin SK, and Fuqua SA. Histological and biological evolution of human premalignant breast disease.. *Endocr Relat Cancer* 2001 8: 47-61
11. Karayiannakis AJ, Bastounis EA, Chatzigianni EB, Makri GG, Alexiou D, Karamanacos P. Immunohistochemical detection of oestrogen receptors in ductal carcinoma in situ of the breast. *Eur J Surg Oncol*. 1996 Dec;22(6):578-82

12. Park K, Han S, Kim HJ, Kim J, Shin E. HER2 status in pure ductal carcinoma in situ and in the intraductal and invasive components of invasive ductal carcinoma determined by fluorescence in situ hybridization and immunohistochemistry. *Histopathology*. 2006 May;48(6):702-7.
13. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, Pollack JR, Ross DT, Johnsen H, Akslen LA, et al.: Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000, 406:747-752.
14. Hannemann J, Velds A, Halfwerk JB, Kreike B, Peterse JL, van de Vijver MJ. Classification of ductal carcinoma in situ by gene expression profiling. *Breast Cancer Res*. 2006;8(5):R6
15. Balleine RL, Webster LR, Davis S, Salisbury EL, Palazzo JP, Schwartz GF, Cornfield DB, Walker RL, Byth K, Clarke CL, Meltzer PS. Molecular grading of ductal carcinoma in situ of the breast. *Clin Cancer Res*. 2008 Dec 15;14(24):8244-52
16. Livasy CA, Perou CM, Karaca G, Cowan DW, Maia D, Jackson S, Tse CK, Nyante S, Millikan RC. Identification of a basal-like subtype of breast ductal carcinoma in situ. *Hum Pathol*. 2007 Feb;38(2):197-204.
17. Bryan BB, Schnitt SJ, Collins LC. Ductal carcinoma in situ with basal-like phenotype: a possible precursor to invasive basal-like breast cancer. *Mod Pathol*. 2006 May;19(5):617-21.
18. Dabbs DJ, Chivukula M, Carter G, Bhargava R. Basal phenotype of ductal carcinoma in situ: recognition and immunohistologic profile. *Mod Pathol*. 2006 Nov;19(11):1506-11
19. Tavassoli FA. Norwalk, CT: Appleton and Lange. 2 1999. Pathology of the breast.

CAPÍTULO XXIX
CARCINOMA DE LA MAMA ESTADIOS I Y II

LUIS BETANCOURT
EFRÉN BOLÍVAR
ALÍ GODOY
VÍCTOR ZENZOLA

El cáncer de mama es la afección neoplásica más frecuente en el hemisferio occidental. Para el año 2012 se esperaban 1.7 millones de casos nuevos (1). En Estados Unidos se estiman alrededor de 268.670 casos para el año 2018 con una mortalidad estimada de 40.920 mujeres (2). En Venezuela, para el año 2015 se registraron 6293 casos nuevos de cáncer de mama con una mortalidad estimada de 2063 mujeres para el año 2013, representando la primera causa de incidencia y mortalidad por cáncer en la mujer venezolana (3) (4).

La forma de presentación clínica de la enfermedad varía según el grado de desarrollo social y económico de la población. Mientras que en EE. UU. el porcentaje de enfermedad localizada en la mama alcanzó un 62 % en el lapso 2007-2013 (2), en Venezuela las cifras de enfermedad confinadas a la mama, registradas en los institutos públicos de salud apenas llegan a un 20 %, destacándose una mayoría de estadios donde la enfermedad se ha extendido fuera de las mamas, traducándose esto en una mayor morbi-mortalidad y costos elevados del tratamiento respectivo (5).

Definición

Los estadios clínicos I y II ($T_{0-1-2-3} / N_{0-1} / M_0$) constituyen la forma de presentación predominante en países desarrollados, representando un grupo heterogéneo de tumores con diferentes implicaciones biológicas y pronósticos, que si bien desde el punto de vista didáctico es conveniente su agrupación, exigen un enfoque terapéutico individualizado según la respectiva presentación clínica.

La más reciente clasificación de la AJCC —octava edición— presenta dos grupos de estadificación: un grupo anatómico y otro grupo pronóstico donde se añaden a los factores anatómicos tradicionales (TNM) elementos como grado histológico, biomarcadores como receptores hormonales (RH), Her2Neu y eventualmente perfiles de expresión genética (6).

ESTADIO I:	T ₁	N ₀	M ₀	IA
	T ₀	N _{1m1}	M ₀	IB
	T ₁	N _{1m1}	M ₀	IB
ESTADIO II:	T ₀	N ₁	M ₀	IIA
	T ₁	N ₁	M ₀	IIA
	T ₂	N ₀	M ₀	IIA
	T ₂	N ₁	M ₀	IIB
	T ₃	N ₀	M ₀	IIB

Evaluación diagnóstica

Existen dos formas de presentación de la enfermedad:

- a) Enfermedad subclínica: no hay lesión palpable, esta se detecta a través de estudios por imágenes.
- b) Enfermedad clínica o palpable: presencia de alguna alteración en la superficie o contorno de la mama: fovea, retracciones, cambios de coloración, secreciones, durezas, umbilicación del pezón o la presencia de una masa tumoral usualmente detectada por la paciente en forma accidental o por el autoexamen mamario, y en un menor porcentaje por el médico.

Historia clínica:

Es importante la realización de una cuidadosa historia clínica, haciendo énfasis en: antecedentes familiares y personales de cáncer de mama y otras neoplasias malignas, datos relacionados con la vida reproductiva de la paciente —menarquía, menopausia, paridad, edad al nacimiento del primer hijo, lactancia, intervenciones quirúrgicas en el área ginecológica—, biopsias mamarias previas, terapia hormonal de reemplazo, obesidad, consumo de alcohol y patologías asociadas.

Examen físico:

1. Tamaño y localización del tumor.
2. Compromiso de la piel.
3. Palpación de los ganglios axilares y supraclaviculares.
4. Relación tamaño tumoral mamas.
5. Evidencia de multicentricidad, más de una lesión en diferentes cuadrantes de la mama.
6. Evidencia de multifocalidad, más de una lesión en el mismo cuadrante de la mama.

7. Umbilicación o retracción del pezón de reciente aparición.
8. Telorragia, secreción hemática por el pezón.
9. Evidencias de enfermedad localmente avanzada.

Imágenes:

1. Mamografía. Tomosíntesis. Mamografía contrastada.
2. Ecografía mamaria de alta resolución (de 10 MHz en adelante) en mamas y axilas.
3. Resonancia magnética nuclear según sus indicaciones precisas (opcional).

Anatomía patológica:

1. Punción aspiración aguja fina (PAAF): orientadora del diagnóstico, pero no concluyente para tratamiento definitivo.
2. Biopsia aguja gruesa (BAG): obtención de material histológico mediante biopsias percutáneas con aguja tru-core. En caso de lesiones subclínicas: biopsia percutánea guiadas por estereotaxia, ultrasonido o resonancia magnética nuclear.
3. Mastectomía parcial radiolocalizada (biopsia radioquirúrgica). Procedimiento opcional solo recomendable en sitios donde no exista infraestructura imagenológica adecuada que permita BAG guiada por imágenes.
4. Se sugiere realizar estudio histológico previo a la intervención quirúrgica para planificar adecuadamente el tratamiento. La biopsia intraoperatoria solo debe ser llevada a cabo en casos seleccionados.
5. Inmunohistoquímica (IHQ): una vez obtenido el resultado para malignidad se recomienda estudio IHQ para determinación de receptores de estrógenos, progesterona, Her 2 Neu y Ki67 como biomarcadores esenciales.
6. Análisis por hibridación fluorescente *in situ* (FISH-CISH) en casos específicos de confirmación de Her 2 Neu, cuando el resultado por IHQ sea dudoso.
7. La obtención de estos factores por IHQ permite adecuar la terapia neoadyuvante en los casos en que esté indicada.

Exámenes de estadificación:

Destinados a evaluar la posible afectación a distancia de la enfermedad.

1. Perfil de laboratorio (incluir pruebas funcionales hepáticas).
2. Radiografía del tórax.
3. Ecosonograma abdomino-pélvico.

4. Gammagrama óseo (cuando existan manifestaciones clínicas y/o fosfatasas alcalinas elevadas).
5. La utilización de tomografía, resonancia magnética o tomografía por emisión de positrones varía según el caso o institución.

Selección del tratamiento quirúrgico

La eficacia del tratamiento preservador de mama para los estadios I y II ha sido estudiada y demostrada en varios trabajos, de los cuales uno de los más destacados es el NSABP-B06, donde mujeres con tumores de hasta cuatro centímetros fueron asignadas al azar a tres estrategias terapéuticas: mastectomía total más disección axilar vs. mastectomía parcial oncológica (MPO) más disección axilar con o sin radioterapia (RT). No hubo diferencias de sobrevida global entre los tres grupos de tratamiento (mastectomía 47±2 %, MPO 46±2 % y MPO+RT 46±2 %). Sin embargo, el grupo con tratamiento preservador más disección axilar que no recibió radioterapia tuvo una tasa de recurrencia local mayor que el grupo con radioterapia 39,2 % vs 14,3 % (7).

Veronesi y colaboradores diseñaron un estudio en el cual mujeres con tumores de hasta de 2 centímetros de diámetro fueron asignadas a dos esquemas de tratamiento: mastectomía radical vs. tratamiento preservador: cuadrantectomía y disección axilar más radioterapia (Quart). Igualmente no hubo diferencias significativas en la sobrevida global de los dos grupos, observándose un número mayor de recurrencias locales en el grupo de tratamiento preservador (MR: 2,3 %. Quart: 8,8 %) (8).

Los resultados de estos dos trabajos fundamentales fueron reproducidos posteriormente por otros autores, siendo el tratamiento preservador de la mama la opción estándar del tratamiento quirúrgico de estos estadios clínicos (ver cuadro 1).

Cuadro 1.

Comparación de la recurrencia local seguida de cirugía preservadora o mastectomía en estudios prospectivos

Estudio	Punto final	CPM + RT	Valor de p	Mastectomía
Milán I	Incidencia a 20 años	8,8 %	NS	2,3 %
Instituto Gustavo Roussy	Incidencia a 15 años	9 %	NS	14 %
NSABP B06	Incidencia a 20 años	14 %	NS	10 %
EORTC	Incidencia a 10 años	20 %	0,01	12 %

CPM: Cirugía Preservadora de Mama

Por cuanto la mastectomía total y el tratamiento preservador son opciones válidas con supervivencia global similar, la escogencia del tratamiento debe ser individualizada. Diversos factores van a influir en la selección del tratamiento: subtipo molecular, tamaño del tumor, relación mama-tumor, estado ganglionar axilar, ubicación de la lesión, multicentricidad, factibilidad de administrar radioterapia, deseo de preservación por la paciente y aspectos psicológicos.

Es bueno señalar que en algunos casos con tumores grandes existe la factibilidad de terapia sistémica primaria —neoadyuvancia— con el fin de disminuir el tamaño y hacer factible la preservación de la mama.

Igualmente en el caso de subtipos moleculares específicos como los Her-2Neu positivos y los Triples Negativos hay una tendencia al uso de la quimioterapia neoadyuvante como maniobra terapéutica inicial.

El tratamiento quirúrgico se puede dividir por razones didácticas en: manejo de la mama y de la axila. Igualmente este va a ser diferente dependiendo de si se trata de una lesión subclínica o palpable.

Lesiones Subclínicas: las lesiones no palpables de la mama pueden agruparse en tres grandes grupos: microcalcificaciones, opacidades nodulares y asimetrías de densidad. De acuerdo a la clasificación BIRADS (Breast Imagin Report and Data System) del Colegio Americano de Radiólogos, las categorías IV y V requieren comprobación histológica y este es el primer paso para decidir la conducta quirúrgica. Este manejo va a depender de los recursos técnicos disponibles y de la experiencia del grupo médico tratante. Se enfatiza en la necesidad de un diagnóstico histológico previo a la cirugía definitiva.

Entre las modalidades diagnósticas disponibles tenemos:

- Biopsia percutánea por vía ecográfica: método de elección cuando la lesión es visible por ultrasonido.
- Biopsia por vía estereotáxica: de elección en todas las otras lesiones que no tengan traducción ecográfica.
- Biopsia guiada por resonancia magnética nuclear: indicación formal en lesiones subclínicas evidenciables solo por este método.
- Existen otros dispositivos para la toma de biopsias como el sistema En Bloc (Neothernia), Finesse Ultra Breast Biopsy (BARD), ATEC BBS, EVIVA for Stereotactic Breast Biopsy (Hologic Inc.), Mammotome (Ethicon Endo-Surgery) que permiten obtener un espécimen histológico de mayor tamaño con una eventual mejor precisión diagnóstica.

Biopsias radioquirúrgicas: son métodos de biopsia excisional, utilizados en el tratamiento definitivo de lesiones subclínicas diagnosticadas por los métodos anteriores o como una alternativa diagnóstica si no se dispone de la infraestructura tecnológica y personal entrenado para la realización de las biopsias percutáneas. Esta biopsia es realizada mediante la colocación de agujas-arpon, guiada por imágenes. Otra alternativa es la implantación de material radioactivo (Tec₉₉, Semilla I₁₂₅, Paladium) y luego realizar la biopsia orientada por una gammacámara portátil. Este método se conoce como ROLL (Radioguide Occult Lesion Localization). En el Instituto Oncológico Luis Razetti (IOLR), se llevó a cabo un estudio prospectivo aleatorizado comparando la efectividad entre la guía con arpones y la técnica de ROLL, obteniéndose con ésta un menor compromiso de márgenes en la pieza operatoria (9).

En resumen, el tratamiento quirúrgico de estas lesiones subclínicas, una vez obtenido el diagnóstico histológico, debe contemplar:

T₁N₀M₀Subclínico:

- a) Resección radioquirúrgica utilizando el método que maneje el equipo multidisciplinario de tratamiento.
- b) Orientación y marcaje de la pieza operatoria.
- c) Radiografía de la pieza operatoria para constatar resección adecuada de la lesión.
- d) Pieza quirúrgica referida al patólogo preferiblemente intacta.
- e) Evaluación intraoperatoria de márgenes a criterio y experiencia del patólogo.
- f) Márgenes de resección libres.
- g) Colocación de clips metálicos para ulterior identificación del lecho quirúrgico.
- h) En el manejo de la axila se recomienda técnica de ganglio centinela. Actualmente existe una tendencia a omitir disección axilar de rutina en casos seleccionados de biopsia de ganglio centinela positiva con baja carga tumoral ganglionar (10) (11).

Lesiones palpables:

• **Estadio I. T₁N₀M₀Clínico:**

La cirugía preservadora de la mama es el procedimiento de elección en la mayoría de estas pacientes. Cirugía preservadora de la mama se define como la resección del tumor con márgenes libres de células neoplásicas (mastectomía parcial oncológica) más biopsia del ganglio centinela y/o disección

axilar. En líneas generales, siempre se debe acompañar de radioterapia. El manejo de la pieza operatoria seguirá los mismos lineamientos señalados para las lesiones subclínicas. En caso de márgenes quirúrgicos críticos o dudosos se recomienda la re-excisión de los mismos. No existe un criterio universalmente aceptado de la distancia de un margen libre. La amplitud del margen ha sido siempre un punto controversial con divergencia de opiniones.

La Sociedad de Cirujanos de la Mama en EE. UU. (ASBS) se refiere al estado de los márgenes quirúrgicos como “la presencia o ausencia de células malignas en el borde o cercano a él, en un espécimen de mastectomía parcial oncológica” (12) definición un poco ambigua que no contribuía a dirimir la controversia.

En el año 2014, en una reunión conjunta de la SSO y ASTRO se trató de llegar a un consenso acerca de los márgenes quirúrgicos utilizando para ello los resultados de un meta análisis de 33 estudios con 28.162 pacientes estadios clínicos I y II (13). Entre las conclusiones del consenso es bueno destacar:

Margen negativo: Ausencia de células tumorales en el borde coloreado o teñido del espécimen quirúrgico (No Ink on Tumor). Extensión más amplia de los márgenes no mejoraba significativamente el control local.

Margen positivo: Presencia de tinta en contacto con el tumor. Estando relacionado con un aumento de al menos dos veces de la tasas de recurrencias locales (13).

- **Estadios II:**

Las opciones de cirugía van desde el tratamiento preservador hasta la mastectomía radical modificada con reconstrucción inmediata o diferida de acuerdo a indicaciones y deseo de la paciente. Las pacientes con lesiones palpables mayores de 3-4 centímetros o con relación mama-tumor no favorable para la preservación de la mama deben ir a mastectomía total con o sin reconstrucción. Como una alternativa, estas pacientes podrían recibir quimioterapia neoadyuvante y dependiendo de la respuesta tumoral al tratamiento se podría plantear la posibilidad de preservar la mama.

El tratamiento quirúrgico ha sido la principal línea terapéutica del cáncer de mama. A finales del siglo XIX (1894), Halsted estableció el tratamiento sistemático locoregional mediante la amputación amplia de la mama con

extirpación de los músculos pectorales y linfadenectomía ganglionar axilar. Un mejor conocimiento de la historia natural del cáncer de mama ha permitido la progresiva introducción de técnicas quirúrgicas menos mutilantes y más conservadoras de la mama y del territorio linfático regional. Fisher en 1971, partiendo del trabajo de Payne en 1970, inició un ensayo clínico aleatorizado demostrando tras 10 años de seguimiento, que la mastectomía radical tipo Halsted no presentaba ventaja alguna sobre la mastectomía radical modificada —preservación de la musculatura pectoral y linfadenectomía ganglionar axilar con o sin radioterapia— en cuanto a supervivencia total y tiempo libre de recidiva. Recientemente se han publicado los resultados tras 25 años de seguimiento, y confirman todos y cada uno de los hallazgos anteriores y relegan la agresiva técnica de Halsted a la categoría de interés histórico, cuestionándose también la influencia de la disección axilar en las cifras de sobrevida global (NSABP-B04) (14). Sin embargo, es importante aclarar que la cirugía radical de la mama ha ido evolucionando, con base en la evidencia que se ha ido recolectando en términos de historia natural de la enfermedad y extensión de la cirugía. En nuestro servicio de patología mamaria del Instituto Oncológico Luis Razetti (IOLR) se realiza una mastectomía radical modificada (Madden) que consiste en la extirpación de la mama junto a la fascia del músculo pectoral mayor y la resección de los ganglios de los niveles I y II axilares. Esta cirugía se mantiene vigente en nuestro medio tomando en cuenta la cantidad de pacientes en estadio IIB que acuden a nuestra institución en las cuales la cirugía preservadora no es factible por diversas razones.

Determinación del estado de la axila

La determinación de la estadificación axilar deberá ser obtenida ya sea a través de disección axilar (conducta tradicional) o mediante la biopsia del ganglio centinela a fin de obtener la clasificación por etapas TNM de la enfermedad, información pronóstica, necesidad de adyuvancia y control regional de la enfermedad.

La disección axilar históricamente ha sido parte esencial del tratamiento del cáncer de mama.

Conocer el compromiso de los ganglios linfáticos axilares nos proporcionaba una información útil para establecer el estadio, pronóstico, control local y cómo influenciaba la indicación de terapia sistémica adyuvante.

Sin embargo, es una operación que conlleva una morbilidad importante con poco o ningún impacto en la sobrevida, por lo cual muchos autores lo consideran como un costo elevado a pagar para un procedimiento que básicamente estaba la enfermedad.

La mejoría de las imágenes y su uso más difundido, así como la implantación de programas de pesquisa ha permitido una mayor detección de tumores pequeños con escaso y a veces nulo compromiso ganglionar, lo que motivaba la práctica de muchas disecciones axilares innecesarias; esto motivó la búsqueda de métodos menos invasivos que nos permitieran obtener la información del compromiso ganglionar axilar.

En ese orden de ideas, Cabañas publica en la revista *Cáncer* en 1977 un trabajo destinado a precisar la anatomía linfática del pene y describe en sus hallazgos una vía de drenaje linfático preferente hacia un área ganglionar específica a la cual llamó ganglio centinela y que tenía la particularidad de predecir el estado de afectación de los demás ganglios regionales (15).

Aun cuando este término había sido citado anteriormente por otros autores, es la referencia conceptual y de mayor número de casos estudiados en la literatura hasta esa fecha.

Conceptualmente, el ganglio centinela (GC) sería el primer ganglio (s) en recibir el drenaje linfático del tumor primario y su validez estaría basada en dos principios: primero la existencia de un patrón ordenado y predecible del drenaje linfático a un área ganglionar regional y segundo que el primer ganglio (s) actúa como un filtro efectivo para células tumorales (16).

El concepto de ganglio centinela permaneció algo silente por un tiempo hasta finales de la década de los años ochenta, cuando fue reactivado y utilizado en melanomas por el Dr. Donald Morton y ulteriormente usado por su compañero, el Dr. Armando Giuliano, para la estadiación axilar del cáncer de mama. Simultáneamente el Dr. David Krag incorpora los radioisótopos a la técnica (17) (18).

Este procedimiento se difundió rápidamente a escala mundial, incluso sin tener la aprobación de los organismos nacionales de salud como la FDA-ESMO y es solo en los años 2003 (IEO) y 2010 con el NSAPB-B32 cuando se publican trabajos que pudieran considerarse como validación del método (19) (20).

La biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC) fue desarrollada como un método de obtener información del estado ganglionar permitiéndole al cirujano evitar la morbilidad de la disección axilar en pacientes con ganglios centinelas negativos y por otro lado identificar aquellos con GC positivo como candidatos para una cirugía axilar más extensa.

Las pautas de tratamiento con este procedimiento indicaban realizar disección axilar en casos de GC positivo. Sin embargo, empiezan a publicarse resultados de trabajos en pacientes con GC positivo tratados solo con BSGC sin disección axilar, con resultados de control regional bastante aceptables y similar sobrevida (21) (22).

En el año 2011 se publica en JAMA un trabajo (ACOSOG Z0011) que causó un gran impacto en la práctica quirúrgica del cáncer de mama, comparando la disección axilar vs BSGC sola en pacientes T1 – T2 cN0 con 1-2 GC+ que se realizaban cirugía conservadora + RT y terapia sistémica adyuvante (10).

Este trabajo con seguimiento medio de 6,3 años demostró cifras de control regional y sobrevida similares en los dos brazos del ensayo, significando con ello que en pacientes seleccionados GC+, una cirugía axilar más amplia no mejora los resultados pero también que la información obtenida por remover los ganglios no cambia el pronóstico de la enfermedad (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23).

La aplicación del enfoque del Z0011 para el manejo axilar necesitaba la aceptación del hecho que enfermedad residual de bajo volumen era dejada en la axila en algunos casos y sería tratada adecuadamente con los campos tangenciales de la irradiación mamaria y la terapia sistémica adyuvante. Esto sería igualmente un reflejo del impacto de la terapia multimodal sobre la enfermedad (10) (11).

Recientemente fueron publicados los resultados del Z0011 a 10 años; con una media de seguimiento de 9,25 años no hubo diferencias estadísticamente significativas en sobrevida y/o control regional en los dos grupos (24).

En el brazo de GC se presentó solo una recurrencia regional adicional después de los 76 meses del seguimiento inicial y la incidencia acumulada de recurrencias ganglionares a 10 años fue de 0,5% en el grupo de disección axilar vs. 1,5% en el brazo de BSGC.

En análisis multivariable: edad, tamaño del tumor y terapia sistémica adyuvante “no tipo de operación” estuvieron asociados con SLE y SG a 10 años (24).

El otro trabajo importante fue el IBCSG 23-01 publicado por la Dra. V. Galimberti en 2013 comparando BSGC sola vs. disección axilar en pacientes T1T2cN0 con GC+ para micrometástasis. En este trabajo no se observaron diferencias significativas en SLE y SG con RLR < 1 % (25).

Un grupo importante de pacientes que no fueron incluidos en el Z0011 son los pacientes con mastectomías totales y BSGC+.

Hasta ahora, muchos de estos pacientes, al no tener seguridad de recibir RT se les realizaba disección axilar. Sin embargo, hay cambios recientes en la indicación de RT post mastectomía y hay una tendencia creciente a dar RT a los pacientes con 1-3 ganglios positivos.

Actualmente existen trabajos publicados y otros en desarrollo tendientes a evaluar la seguridad de omitir disección axilar en pacientes con mastectomía y BSGC + y/o sustituir la disección axilar por radioterapia como manejo de la axila (B00G2013-07-POSNOC-OTOASOR) (26) (27) (28).

No obstante, los excelentes resultados de los trabajos citados anteriormente, no realizar disección axilar en pacientes con axila clínicamente negativa y BSGC (+) continúa siendo un punto polémico de preocupación y mucha controversia en los cirujanos oncólogos-mastólogos.

En nuestros países un motivo adicional de preocupación son los deficientes sistemas de salud y la poca disponibilidad de recursos.

Revisando guías y pautas de tratamientos de varias instituciones observamos que NCCN, ST GALLEN, ASCO, MD Anderson, Memorial Sloan Kettering, en pacientes seleccionados siguen los criterios del Z0011. En otros, NICE (UK) y nuestros institutos oncológicos nacionales, se siguen realizando disecciones axilares en pacientes con BSGC+.

En el IEO este escenario de la axila clínicamente negativa estaba siendo manejado dentro de un protocolo iniciado en febrero de 2012: “SOUND” que es un ensayo aleatorizado, prospectivo, multicentros comparando BCG vs. estadiación no quirúrgica de la axila; sin embargo, a partir de marzo de 2016 han comenzado a utilizar los criterios del Z0011 (10) (23) (29).

La Sociedad Americana de Cirujanos de Mamas (ASBS) señala: “La disección axilar ha sido mayormente reemplazada por la BSGC en pacientes con carcinoma de mama axila clínicamente negativa, pero todavía es requerida para una proporción significativa de pacientes” y esboza una serie de circunstancias clínicas en los cuales la disección axilar sigue siendo una opción válida (30).

En nuestra institución (IOLR) hemos realizado una serie de trabajos evaluando diversos aspectos del estado ganglionar axilar. Godoy et al. 2007 (31) y Zénzola et al. 2011 (32), publicaron trabajos analizando los factores clínico-patológicos predictores de metástasis ganglionar axilar y coinciden en señalar a la invasión linfvascular como el factor predictivo más importante de compromiso ganglionar axilar. Bolívar et al. (33) en 2014 publica un plan de tratamiento para pacientes con cáncer de mama y BGC+ donde se señalan una serie de criterios conducentes a omitir la disección axilar en seleccionados pacientes con axila clínicamente negativa y BGC+.

Igualmente existen una serie de trabajos publicados contemplando el tratamiento no quirúrgico de la axila en casos de BSGC+ usando para ello la radioterapia (34) (35) (36) (37) (38) (39). De ellos, probablemente el más notorio y reciente es el protocolo AMAROS, donde evalúan en pacientes con axila cN0 y BSG+ disección axilar vs. radioterapia. Con una media de seguimiento de seis años se observaron cuatro recidivas axilares (0,43 %) en el brazo de disección axilar vs. siete recaídas axilares (1,19 %) en el grupo de RT axilar, señalando en sus conclusiones que la disección axilar y RT axilar en casos con GC+ proporcionan excelente y comparable control en pacientes T1 T2 cN0 con una menor morbilidad en el grupo de RT (40).

Por otro lado, indican que pacientes que no reúnan los criterios del Z0011, la RT axilar es una opción válida al tratamiento con menos morbilidad que la disección axilar (40).

Es importante destacar el impacto de la terapia multimodal en el control de la enfermedad oculta que eventualmente pudiera quedar en las áreas ganglionares (10) (11).

Hemos tratado de brindarles una breve información acerca de las conductas actuales ante un ganglio centinela positivo en pacientes con carcinoma de mama temprano axila clínicamente negativa.

Sin embargo, es bueno recordar que estamos entrando en una nueva era de la medicina. Haber descifrado el código del genoma humano ha representado enormes avances en el conocimiento de nuestro organismo y de las enfermedades que nos afectan.

El empirismo médico y quirúrgico que hemos venido practicando ha cedido terreno hacia un entendimiento más científico, racional y lógico de todo lo relacionado con las diversas enfermedades y específicamente con el cáncer de mama de manera tal, que estamos asistiendo al derribo de ciertos dogmas quirúrgicos basados en conceptos históricos, entre los cuales podemos señalar la importancia del compromiso de los ganglios axilares y su remoción.

Actualmente, con el conocimiento inicial del subtipo molecular al momento de la biopsia ya vislumbramos qué tipo de terapia sistémica va a recibir el paciente indistintamente de conocer el status de los ganglios.

Como dice el Dr. Armando Giuliano, “Pienso que la biopsia selectiva del ganglio centinela como la disección axilar y la mastectomía radical serán algún día sólo de significancia histórica. Ahora el pronóstico y tratamiento de la mayoría de los pacientes está siendo determinada por el análisis genómico-molecular del tumor. Es claro para mí que estamos entrando en una nueva era. Nos estamos dirigiendo ahora hacia el análisis genómico para la predicción de resultados y selección de tratamientos” (24).

En conclusión, la axila clínicamente negativa continúa siendo escenario controversial y polémico. Su manejo dependerá del enfoque conceptual individual que se tenga del problema, así como de las características individuales del paciente y recursos disponibles.

La axila clínicamente positiva sigue teniendo indicación de disección axilar.

En axila clínicamente negativa con GC+ hay una tendencia creciente a omitir la disección axilar sobre todo en enfermedad ganglionar axilar de bajo volumen.

La irradiación de la axila es una opción terapéutica válida. En un futuro cercano la mejoría de las imágenes y los perfiles genómico-moleculares tendrán un papel fundamental en este escenario clínico.

Otro escenario planteado en el manejo de la axila es en las pacientes que reciben quimioterapia neoadyuvante; en este sentido, están planteados dos situaciones: aquellas pacientes con axila positiva y las que se presentan con axila negativa —mayormente casos estadios IIa y IIb—. La disección axilar ha sido el tratamiento estándar para las pacientes con axila clínicamente positiva; sin embargo, múltiples estudios han demostrado que es posible la biopsia del ganglio centinela en pacientes axila clínicamente negativa antes y después de la quimioterapia neoadyuvante, y en pacientes con axila clínicamente positiva antes de la quimioterapia neoadyuvante y negativa posterior a esta terapia. En el estudio del NSABP B27 se le realizó BSGC a 428 pacientes ganglio negativo clínicamente antes de la quimioterapia neoadyuvante, la tasa de identificación fue del 84,8 % (radioisótopo), 88,7 % (combinado) y 78,1 % (azul), con una tasa de falsos negativos del 10,7 %, comparable a la de otros estudios entre 7 y 13 % (41). En el estudio Ganglion Sentinelle et Chimiotherapie Neoadjuvante (GANEA) se realizaron 195 BSGC posterior a quimioterapia neoadyuvante, la tasa de identificación fue del 90 %, la de falsos negativos del 11,5 %, la cual fue mejor en paciente cN0 que aquellas cN+ (94,6 vs. 81,5 %) y no se correlacionó la tasa de FN con el N previo al tratamiento (42). Tres grandes estudios se han llevado a cabo en pacientes cN+ previo a la quimioterapia neoadyuvante: ACOSOG Z1071, SENTINA y el SN FNAC study, las conclusiones de los mismos es que la BSGC es posible y segura después del tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, haciendo énfasis en que el método combinado —azul más radioisótopo—, las disección de al menos tres ganglios centinelas, con tasas de identificación del 80,1 a 92,9 %, y tasas de falsos negativos de 9,2 a 12,6 % si se identificaron dos o más ganglios centinelas (43) (44) (45).

En la experiencia nacional es bueno destacar el trabajo de la Dra. Bergamo (IOLR) con 103 pacientes (60 % estadios III) que recibieron neoadyuvancia y luego se le realizó BGC y disección axilar, con una tasa de falsos negativos de 8,6 % (46).

Radioterapia

La radioterapia forma parte esencial del concepto del tratamiento preservador de la mama. El estudio de NSABP B06 demostró una reducción significativa de la tasa de recaída local a veinte años de 39,2 a 14,3 % según se utilizara o no radioterapia postoperatoria (7). La indicación de radioterapia está en estrecha relación con la cirugía realizada y los hallazgos de anatomía patológica.

En los estadios I y II cuando se ha realizado tratamiento preservador se debe administrar la radioterapia a la mama por campos tangenciales opuestos, 50 Gy en fracciones diarias de 180 a 200 Gy en un período de cinco semanas. La mayoría de los autores recomiendan una dosis de refuerzo (boost) al lecho tumoral de 10 a 16 Gy. En el EORTC 22881-10882 Trial se observó que después de un periodo medio de seguimiento de 10,8 años la dosis de refuerzo (boost) de 16 Gy condujo a un mejor control local en todos los grupos etarios (recurrencias locales 10,2 % Vs 5,6 %) sin impacto significativo en la Sobrevida (47).

En caso de positividad ganglionar deberá tratarse la región supraclavicular ipsilateral con un campo directo. En tumores de ubicación medial algunos autores recomiendan de rutina irradiar la cadena mamaria interna.

La irradiación ganglionar regional es un aspecto controversial de bastante actualidad (48) (49).

En los casos que no ameriten quimioterapia adyuvante, el tratamiento radiante deberá iniciarse en un lapso no mayor de seis semanas, en caso contrario se aplicará en forma inmediata al finalizar la quimioterapia.

En aquellos casos estadio I tratados con mastectomía radical no tiene indicación la radioterapia.

En los casos estadio II sometidos a mastectomía total con disección axilar o BGC, la radioterapia postoperatoria se ha ofrecido a grupos considerados de alto riesgo para recaída local: cuatro o más ganglios linfáticos positivos, por lo menos un ganglio con invasión extracapsular, tamaño tumoral de más de 4 cm y márgenes positivos o muy cercanos del tumor primario. Los pacientes de 1 a 3 ganglios positivos, sin ninguno de los otros factores mencionados, parecieran tener poca probabilidad de recaída local y el beneficio de añadir radioterapia es controversial.

Sin embargo el Early Breast Cancer Trialist Cooperative Group (EBCTCG) de 2005, estableció el efecto positivo neto de la radioterapia postoperatoria independientemente del número de ganglios afectados. En las mujeres ganglios positivos, sometidas a radioterapia postoperatoria luego de mastectomía radical, hubo una reducción en las tasas de recaída local a los cinco años de un 23 a un 6 % (50).

Si bien históricamente se ha sostenido que las recurrencias locales no influyen en forma significativa en la sobrevida global, en el meta-análisis del

EBCTCG de 2011 se analizan los resultados de la radioterapia después de la cirugía preservadora en 10.801 pacientes de 17 estudios aleatorizados sometidos a cirugía preservadora más radioterapia, observándose que la radioterapia redujo el riesgo a diez años de cualquier tipo de recurrencia —local y/o distante— de 35 % a 19,3 % —reducción absoluta de 15,7 %— y el riesgo de mortalidad por cáncer de mama de 25,2 % a 21,4 % —reducción absoluta de 3,8 %— a los quince años. En otras palabras, se evitaría una muerte por cáncer de mama a los quince años por cada cuatro recurrencias evitadas por radioterapia a los diez años (51).

Un punto importante motivo de controversias ha sido el tiempo en que se administra la radioterapia. Modelos radiobiológicos experimentales sugieren que dar una dosis mayor de radioterapia —hipo fraccionamiento— en un tiempo más corto —terapia acelerada— pudiera ser tan efectiva como la modalidad habitual de administración.

Los resultados a diez años de un protocolo de radioterapia hipofraccionada en el que se compararon dosis de radioterapia de 50 Gy en veinticinco fracciones sobre un lapso de treinta y cinco días vs dosis de 42,5 Gy en dieciséis fracciones sobre un período de 22 días, determinó que los resultados de control local y cosmesis fueron idénticos en ambos grupos (52).

Existen numerosos protocolos en marcha acerca de la irradiación parcial de la mama con braquiterapia de alta dosis y/o radioterapia intraoperatoria, aun cuando los resultados son muy halagadores se consideran todavía procedimientos de investigación, a la espera de confirmación de datos a largo plazo (53) (54).

Este tema será desarrollado en extenso en otro capítulo del libro.

Reconstrucción mamaria

El objetivo primordial del tratamiento conservador del cáncer de mama es una extirpación adecuada del tumor con márgenes libres, pero asegurando un buen resultado estético. Cerca del 30 % de los tratamientos preservadores tienen efectos cosméticos indeseables bajo la forma de asimetrías, deformidades, retracciones y cambios en el complejo areola-pezones. El número de mastectomías totales practicadas sigue siendo considerable, observándose incluso un aumento de dicho procedimiento en algunas regiones. Todo lo anterior ha conllevado a un empleo mayor de procedimientos de cirugía plástica en el tratamiento quirúrgico de esta patología, tanto para la cirugía

preservadora como para las mastectomías totales, con el objetivo de lograr el mejor resultado estético posible. Las técnicas de cirugía plástica utilizadas en las mastectomías parciales oncológicas han permitido un mayor número de mamas preservadas y su uso luego de mastectomías totales, permiten el mantenimiento de la figura femenina, lo cual tiene un impacto psicológico de indudable valor para las pacientes que sufren esta enfermedad. La reconstrucción inmediata, a través de cualquier procedimiento, luego de cirugía preservadora o de mastectomía total, es lo que hoy en día se conoce como cirugía oncoplástica y será tratada extensamente en otro capítulo.

Recaídas locales

Las recaídas locales después de mastectomía total y tratamiento preservador parecieran ser entidades clínicas distintas.

Las recurrencias locales luego del tratamiento preservador se presentan como una masa, engrosamiento o retracción observada con mayor frecuencia en el cuadrante de la intervención quirúrgica original y/o como una nueva anomalía en los estudios por imágenes, lo que sugiere la necesidad de controles clínicos e imagenológicos periódicos de estas pacientes. Aproximadamente 10 a 20 % de pacientes tratados con mastectomía parcial más radioterapia experimentan una recaída locoregional a largo plazo —veinte años— (55).

En contraste, la forma más común de recaída local luego de mastectomía total está representada por la aparición de un nódulo o ulceración en la piel de la pared costal, usualmente cerca de la cicatriz quirúrgica.

Recurrencias regionales en ganglios axilares, supraclaviculares o de la mamaria interna pueden ocurrir con o sin recidiva local simultánea.

Recaída local después de cirugía preservadora de la mama hace referencia a la reaparición del cáncer de mama en el mismo cuadrante de la mama, con la misma histología y el mismo patrón de ADN. Sin embargo, muchos autores consideran que la aparición del tumor en la misma mama es suficiente evidencia para considerarla como recaída local. Diversos factores se han asociado a la recaída local, inherentes al tumor, al paciente y al tratamiento. La incidencia de la recaída local varía según los reportes entre 10 y 20 % a 10 y 20 años. La media de aparición de la misma es 36 meses, de las cuales 5 % ocurren los dos primeros años, y 7 % los cinco primeros años, con una tasa acumulativa de 1 % por año.

La recaída local ocurre en el mismo sitio de la resección entre un 57 a 90 %, más del 80 % de las mismas son invasivas, entre 10 y 30 % se presenta con enfermedad regional, y debe evaluarse siempre la posibilidad de enfermedad a distancia (56).

La edad es el factor propio de la paciente más asociado a recaída local. Existen múltiples reportes en la literatura que confirman esta aseveración, otros son contradictorios. Neri y cols. reportaron que las mujeres con carcinoma de mama de 35 años o menos tienen una sobrevida libre de recaídas después de diez **años de seguimiento**, menor a aquellas con edades de 36 a 65 años y mayores de 65 años que fueron de 76,86 y 91 % respectivamente. En esta misma serie las mujeres premenopáusicas tuvieron una sobrevida libre de recaídas del 79 % y las postmenopáusicas del 88 % (57).

Entre los factores asociados al tumor están multifocalidad, presencia de componente intraductal extenso, invasión linfovascular, grado histológico, tamaño, histología, estado de la axila, y el de los receptores hormonales. En diversas series se ha demostrado que múltiples focos de tumor están asociados a mayores tasas de recaída local. La tasa de recaída local después de cirugía preservadora en cáncer de mama con multifocalidad oscila entre 21 y 27 %, al compararla con pacientes con un único foco que oscila entre un 14 y un 19 % (57).

Uno de los factores mayormente estudiados es la presencia de componente intraductal extenso. Esto se explica por la posibilidad mayor de tener márgenes comprometidos en la pieza operatoria. Smitt y Horst demostraron que la posibilidad de lograr márgenes negativos en las pacientes con tumores que tiene componente intraductal extenso es significativamente inferior a las pacientes sin este factor asociado (58).

La invasión linfovascular es otro factor asociado a fracaso local del tratamiento preservador de la mama. Neri y cols., demostraron que este factor presentaba una tasa de fracaso local a 5 años del 15 % al compararlo con solo 5 % de las pacientes sin este factor. Además se consideró un factor independiente de predicción de sobrevida libre de recaídas (57).

Tradicionalmente es aceptado que el estado ganglionar de la axila es el principal factor pronóstico en cáncer de mama. La sobrevida libre de recaídas en cirugía preservadora con ganglios negativos es mayor a 85 % a diez **años, esta disminuye entre 73 a 83 %** cuando hay 1 a 3 ganglios afectados, y es menor a 66 % cuando hay cuatro o más ganglios metastásicos (59) (60).

El carcinoma lobulillar se ha asociado a una mayor tasa de recaída local al comparar con la variedad ductal. Entre las razones implicadas están multifocalidad, multicentricidad, menor respuesta y mayor resistencia al tratamiento sistémico.

Los márgenes quirúrgicos son el factor inherente al tratamiento quirúrgico más frecuentemente asociado al fracaso del tratamiento local. Múltiples series han demostrado que las tasas de recaída local son mayores en pacientes con márgenes positivos, con una tasa de fracaso entre 9 y 19 % (58) (61) (62) (63).

La radioterapia forma parte rutinaria del tratamiento preservador de la mama. En el NSABP B-06 se reportaron tasas de fracaso locoregional a veinte años del 39,2 % en las pacientes a las que solo se les realizó mastectomía parcial, contra 14,3 % (7) de las pacientes sometidas a mastectomía parcial más radioterapia.

Igualmente, el tratamiento sistémico tiene influencia en los resultados locales de la cirugía preservadora (NSABP13-NSABP14) (64).

El tratamiento de la recaída local va a depender del tamaño, ubicación, tipo y tratamiento previo. En términos generales está indicada la mastectomía total. La cirugía preservadora es factible y debe ofrecerse evaluando individualmente cada caso. Respecto al manejo de la axila, si a la paciente se le practicó ganglio centinela y no se llevó a cabo disección axilar previa, pudiera intentarse repetir esta técnica si la axila es negativa clínicamente; en caso contrario, la paciente debe ir a disección axilar.

El manejo de la recurrencia luego de mastectomía total involucra: exéresis completa de la lesión; de ser posible, evaluación de la necesidad de re-estadiar la axila, la conveniencia de radioterapia al paciente previamente no irradiado y la necesidad de terapia sistémica.

La mayoría de los pacientes con recurrencias luego de mastectomía total tienen un riesgo elevado de reactivación de enfermedad local y a distancia, por lo que muchos recomiendan el uso de quimioterapia; sin embargo, este es un punto controversial. Recientemente salieron publicados los resultados con ocho años de seguimiento del estudio **CALOR, donde se confirman los beneficios de la quimioterapia en pacientes con recurrencias** locoregionales aisladas resecaadas, receptores de estrógenos negativos y no soporta el uso de la quimioterapia para recurrencias locoregionales aislada receptores de estrógenos positivos (65).

La radioterapia es recomendada en el tratamiento de recidivas de la pared costal en pacientes que no hayan recibido radiaciones previamente. Su uso en pacientes irradiados es controversial (66) (67).

En el cuadro 2 se enumeran los factores de riesgos para recaída local luego de mastectomía y tratamiento preservador con una evaluación del valor de cada factor (68) (69) (70).

Cuadro 2

Factores Riesgo para Recidivas Locales luego de Tratamiento Preservador y Mastectomía	
Factor Riesgo	Asociación
Después de tratamiento preservador :	
Margen resección positivo	+++
Edad joven	++
No terapia sistémica	++
Margen resección cercano	+
Infiltración linfovascular	+
Compromiso ganglionar	+
Después de mastectomía	
Mayor número de ganglios positivos	+++
No terapia sistémica	++
Margen resección positivo	++
Margen resección cercano	+
Tamaño tumor	+
Edad joven	+
Invasión linfovascular	+

Valor de asociación entre cada factor de riesgo y recurrencia local:

+++ Reportado constantemente

++ Reportado con frecuencia

Seguimiento

- Evaluación clínica periódica cada cuatro meses en los dos primeros años y posteriormente cada seis meses hasta los cinco años, luego anual.

- En tratamiento conservador realizar mamografía y ecosonografía mamaria complementaria a los seis meses de terminar la radioterapia, continuándose una vez al año.
- Radiografía del torax y ecosonograma abdomino-pélvico anual.
- Gammagrama óseo —opcional— en pacientes con síntomas y/o elevación de fosfatasas alcalinas.
- Pacientes postmenopáusicas en tratamiento adyuvante sistémico con tamoxifeno, ecosonograma trasvaginal antes del inicio del tratamiento y luego en forma anual.
- Realizar en pacientes postmenopáusicas que vayan a iniciar tratamiento con inhibidores de aromatasas, densitometría ósea previa y posteriormente controles anuales.

Selección de terapia sistémica

La terapia sistémica constituye un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer de mama, su efectividad ha sido reflejada en innumerables trabajos publicados, siendo probablemente uno de los más demostrativos el Early Breast Cancer Trialist Overview (Oxford), un meta-análisis que incluye 150.000 casos de 194 trabajos o protocolos controlados y en donde se apreciaba que esquemas de poliquimioterapia con antraciclínas por seis meses reducían las tasas de mortalidad en un 38 % para mujeres menores de 50 años y un 20 % en pacientes entre 50 y 69 años. En pacientes RE + administrar tamoxifen por cinco años redujo la rata anual de mortalidad en un 31 % (71).

Sin embargo, la terapia sistémica, especialmente la quimioterapia, tiene efectos colaterales indeseables bajo la forma de toxicidades a corto y largo plazo que pueden afectar en forma importante la calidad de vida de estos pacientes. Igualmente, dada la heterogeneidad de la enfermedad, es posible que haya sucedido un exceso en la indicación de quimioterapia sin un beneficio neto demostrado. Por consiguiente, la terapia sistémica debería ser indicada solamente después de una cuidadosa evaluación de la relación riesgo-beneficio.

Los factores pronósticos tradicionales tomados en consideración para determinar la posibilidad de una recaída local o distante y, por ende, indicar terapia sistémica son: edad, estado menopáusico, tamaño del tumor, tipo histológico, grado histológico y nuclear, estado ganglionar, receptores hormonales, Her 2 Neu.

Estos factores o elementos se analizan y usualmente son incorporados dentro de las llamadas guías de tratamiento, de las cuales las más conocidas son adjuvant online (adjuvantonline.org) NCCN (nccn.org) Consenso de St Gallen (72).

Las directrices primarias, en cuanto a indicación de terapia sistémica, pudiéramos resumirlas en:

Enfermedad con receptores hormonales positivos: el enfoque terapéutico básico sería con terapia endocrina.

Enfermedad receptores hormonales negativos: la quimioterapia sería el recurso terapéutico inicial. Pacientes con Her 2 Neu (+) deberían incluir Ttastuzumab en el esquema de tratamiento.

Los esquemas de quimioterapia, terapia endocrina, terapia biológica dirigida están desarrolladas en extenso en otro capítulo del libro.

En el año 2002, Van't Veer y Van de Vijver (73) (74) publicaron en Nature y NEJM: "A GENE-Expression Signature as a Predictor of Survival in Breast Cancer", en el cual utilizan una herramienta clínica novedosa: un perfil de expresión genética tumoral como factor pronóstico y predictor de la posibilidad de desarrollar MTS a distancia a cinco y diez años. Lo resalante de este trabajo es que la firma genética superó el valor pronóstico y predictivo de los factores clínico-patológicos tradicionales. Originalmente empleado en pacientes < 55 años, ganglios negativos, actualmente es utilizado en pacientes de mayor edad, indistintamente del estado ganglionar o de receptores hormonales (75). En la actualidad, el valor de este perfil está siendo evaluado y validado en un protocolo multicéntrico conocido como MINDACT (76).

El estudio MINDACT ha validado a este perfil para su utilización como prueba pronóstica, que puede identificar pacientes con bajo riesgo genómico en el grupo de alto riesgo clínico, los cuales tienen una supervivencia libre de enfermedad a distancia a cinco años sin recibir quimioterapia, equivalente a la de pacientes de alto riesgo clínico que reciben quimioterapia. Dicha validación abarca pacientes con tumores que expresan receptores hormonales positivos, ganglios negativos o uno a tres ganglios positivos (76) (77).

El otro perfil genético más conocido y usado en EE. UU. es el perfil de 21 genes con la denominación comercial de Oncotype Dx, diseñado para ser

aplicado en pacientes con receptores estrógenos positivos, ganglios negativos. Ha sido validado en los pacientes del NSABP B14 y NSABP B20. A diferencia del perfil de 70 genes (MammaPrint) no se requiere de toma de material en el acto quirúrgico, sino que puede ser realizado con bloques de parafina utilizando la técnica de la reacción de polimerasa en cadena transcritasa reversa (RT PCR). También ha sido validado en pacientes ganglios positivos, RE + con aparente igual valor pronóstico (78) (79).

En forma similar al perfil de 70 genes, hay un protocolo multicéntrico de validación del Oncotype Dx en EE. UU, conocido como Taylor X.

Este estudio demuestra que un grupo de pacientes con cáncer de mama en estadios iniciales y con resultado Recurrence Score de 0 a 10 que no recibieron quimioterapia, presentaron menos del 1 % de probabilidad de tener una recurrencia a distancia a los cinco años (80).

Existen otras pruebas genómicas que en la actualidad se utilizan con el objetivo de establecer el beneficio de la terapia sistémica como son PAM50, IHQ4, Endopredict, Symphony y nuevas plataformas genéticas como la secuenciación de genes (NGS).

El conocimiento y decodificación del genoma humano ha representado un gran avance en el estudio y conocimiento de la estructura genómica tumoral, lo cual se traducirá en una mayor comprensión de la enfermedad neoplásica maligna de la mama.

El cáncer de mama no es una enfermedad única sino una colección de enfermedades neoplásicas molecularmente distintas. Los perfiles de expresión genética parecen prometer distinguir entre pacientes con bajo y alto riesgo de desarrollar metástasis distantes e identificar aquellas que se beneficiarían de la quimioterapia adyuvante.

En esta era de la medicina personalizada y de medicina basada en la evidencia, luce lógico que incorporemos estos perfiles genéticos en una forma rutinaria al lado de los factores o elementos clínico-patológicos tradicionales para poder ofrecerle al paciente un pronóstico preciso y seleccionar la terapia sistémica más adecuada que le garantice efectividad terapéutica sin toxicidades innecesarias.

La estrategia oncológica tradicional de “all for one and one for all” necesita ser modificada.

Bernard Fisher y Stewart Anderson señalan: “Es probable que los hallazgos de la biología molecular y de la genética sean la fuente de información que configure una nueva tesis o hipótesis demostrable, que eventualmente reemplazará la hipótesis alternativa del cáncer de mama y por ende el paradigma que actualmente gobierna el tratamiento del cáncer de mama” (81).

Bibliografía

1. Ferlay J. Globocan 2012. *Int. J. Cancer.* 2015; 136: p. E359-86.
2. Siegel R. *Cancer Statistics 2018.* *Ca. Cancer. J. Clin.* 2018.
3. Programa de Oncología. Registro Central de Cancer. Anuario Mortalidad MPPS. 2018..
4. Programa de Oncología. Registro Central de Cancer. Registro Central de Cancer. 2016..
5. Instituto Oncológico Luis Razetti (I.O.L.R). Estadísticas. Archivo de historias médicas. *Cáncer de Mama.* 2009..
6. AJCC. *Cancer Staging Manual.* 8th ed.: Am. Coll. Surg; Updated Dec. 2017.
7. Fisher B. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical (Halsted) mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 341(16): p. 1233-1241.
8. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical (Halsted) mastectomy for early breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347(16): p. 1227-1232.
9. Zénzola V, Hidalgo F, Paredes R, Betancourt L, Mattar D. Estudio comparativo entre radiolocalización con arpón y ROLL en lesiones subclínicas de la mama. *Rev. Ven. Oncol.* 2006; 18: p. 3-6.
10. Giuliano A. Axillary Dissection vs No axillary Dissection in Women with Invasive Breast Cancer and Sentinel Node Metastases A. *Randomized Clinical Trial.* *JAMA.* 2011; 305(6): p. 569-575.
11. Dengel LT. Axillary Dissection can be Avoided in the Majority of Clinically Node Negative Patients Undergoing Breast Conserving Therapy. *Ann Surg. Oncol.* 2014; 21: p. 22-27.

12. ASBS Position Statement on Breast Cancer Lumpectomy Margins. January 2013..
13. JOINT SSO-ASTRO Consensus on Margins Invasive Breast Cancer. Surg Oncol. I.J.R.O.B.P.-J.C.O. Ann. 2014.
14. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. N Engl J Med. 2002; 347: p. 567-575.
15. Cabañas RM. An approach for the treatment of penile cancer. Cancer. 1977; 39: p. 456-466.
16. Dixon JM. Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Surgery. Ann Surg. Oncol. 2016; 23: p. 3426-3428.
17. Giuliano AE, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994; 220: p. 391-398.
18. Krag DN, et al. Surgical resection and radiolocalization of the sentinel lymph node in breast cancer using a gammaprobe. Surg. Oncol. 1993; 2: p. 335-339.
19. Veronesi U, et al. A Randomized Comparison of Sentinel Node Biopsy with Routine Axillary Dissection in Breast Cancer. N. Eng. J. Med. 2003; 349(6): p. 546-553.
20. Krag D, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. .
21. Bilmoria KY, et al. Comparison of sentinel lymph-node biopsy alone and completion axillary lymph node dissection for node positive breast cancer. J. Clin. Oncol. 2009; 27: p. 2946-2853.
22. Cir A, et al. Disease recurrence in sentinel node positive breast cancer patients forgoing axillary lymph node dissection. Ann. Surg.Oncol. 2012; 19: p. 3185-3191.
23. Gentilini O, Veronesi U. Abandoning sentinel lymph node biopsy in early breast cancer? A new trial in progress at the European Institute of Oncology of Milan (SOUND: Sentinel Node vs Observation after axillary ultrasound). Breast. 2012;(5): p. 678-681.

24. Giuliano AE, et al. Locoregional Recurrence After Sentinel Lymph Node Dissection with or without Axillary Dissection in Patients with Sentinel Node Metastases. Long Term Follow-up From The American College of Surgeons Oncology Group (Alliance) ACOSOG Z0011 Randomized Trial. *Ann Surg.* 2016 September; 26(3): p. 413-420.
25. Galimberti V, et al. Axillary Dissection vs No Axillary Dissection in Patients with Sentinel-Node Micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomized controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2013; 14: p. 297-305.
26. Rozendal V. The Value of completion axillary treatment in Sentinel node positive breast cancer patients undergoing a mastectomy: A Dutch randomized controlled multicentre trial (BOOG 2013-07). *BCM. Cancer.* 2015;(15): p. 610.
27. Savolt A, et al. Eight-year follow-up result of the OTOASOR trial: the Optimal Treatment Of The Axilla-Surgery Or Radiotherapy after Positive Sentinel Lymph node biopsy in early stage breast cancer: A randomized, single centre, Phase III non inferiority trial. *EJSO.* 2017;; p. 1-8.
28. POSNOC. Derby Hospityals NHS Foundation Trust. [Online]. Available from: www.posnoc.co.vk.
29. Mattar D. [Comunicación Personal].; 2016.
30. ASBS. Board of Directors ASBS.; 2014.
31. Godoy A. Factores Predictivos de metastasis ganglionares en cancer de mama menos de 2 cms. *Rev. Ven. Oncol.* 2007; 19(4): p. 302-312.
32. Zenzola V. Factores clinico patologicos en cancer de mama en relacion con metastasis en ganglios no centinela axilares cuando el centinela es positivo. *Rev. Ven. Oncol.* 2011; 23(3): p. 134-144.
33. Bolivar E. Treatment Plan for Breast Cancer with Sentinel node metastases. *Cancer.* 2014; 8: p. 383.
34. Mc Whinter R. Comparison of the Value of Radiotherapy and Surgery in the Treatment of Axillary Lymph Nodes Secondarily involved from Carcinoma of the Breast. *B.J.R.* 1954; 27(324): p. 649-651.
35. Fisher B. Twenty-five year follow-up of a randomized trial comparing Radical Mastectomy, Total Mastectomy and Total Mastectomy followed by Irradiation. *N. Eng. J. Med.* 2002; 347: p. 567-575.

36. Veronesi U. Avoiding axillary dissection in breast cancer surgery: a randomized trial to assess the role of axillary radiotherapy. *Ann Surg. Oncol.* 2005; 16(3): p. 383-388.
37. Sylvestre C. Axillary Treatment in Conservative management of operable breast cancer: dissection or radiotherapy? Results of a randomized study with 15 years of follow-up. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: p. 97-101.
38. Straver M, et al. Role of Axillary Clearance after a Tumor Positive Sentinel Node in the administration of Adjuvant Therapy in Early breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28(5): p. 731-737.
39. Sanuki N, et al. Outcomes of clinically node-negative breast cancer without axillary dissection: can preserved axilla be safely treated with radiation after a positive sentinel-node biopsy? *Clin. Breast Cancer.* 2013; 1: p. 69-76.
40. Donker M, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer. (EORTC 10981 -22023 AMAROS): a randomized, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet Oncology.* 2014; 15(12): p. 1303-1310.
41. Mamounas EP, Brown A, Anderson S, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2005;(23): p. 2694-2702.
42. Classe JM, Bordes V, Champion L, et al. Sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy for advanced breast cancer: results of Ganglion Sentinelle et Chimiothérapie Néo-adjuvante, a French prospective multicentric study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: p. 726-732.
43. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013; 310: p. 1455-1461.
44. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, et al. Sentinel-lymphnode biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): A prospective, multicentre cohort study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: p. 609-618.
45. Boileau JF, Poirier B, Basik M, et al. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in biopsy-proven node positive breast cancer: the SN FNAC study. *J Clin Oncol.* 2015; 33: p. 258-264.

46. Bergamo L. TEG Cancer de mama. Ganglio Centinela en Quimioterapia Neoadyuvante Caracas: IOLR. UCV; 2011.
47. Bartelink H, et al. Impact of a higher Radiation Dose on local control and survival in breast cancer conserving therapy of early breast cancer: 10 year results of the Randomized Boost Vs NO BOOST. EORTC 22881-10882. *Trial. J.C.O.* 2007; 25(22): p. 3259-3265.
48. Whelan T, et al. Regional Nodal Irradiation in Early Stage Breast Cancer. *N. Eng. J. Med.* 2015; 373: p. 307-323.
49. Poortmans P, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *NEJM.* 2015; 373(74): p. 317-323.
50. Clarke M, et al. EBCTCG. Effects of radiotherapy and differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet.* 2005; 366(9503): p. 2087-2106.
51. Darby S, Mc Gale P, Correa C. EBCTCG. Effect of radiotherapy after breast conserving surgery on 10 year recurrence and 15 year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 1081 women in 17 randomized trials. *The Lancet.* 2011; 378: p. 7107-1716.
52. Whelan T, et al. Long-Term Results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *NEJM.* 2010; 362(6): p. 11.
53. Vaidya TS, et al. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy Vs Whole breast radiotherapy for breast cancer: 5 year results for local control and overall survival for the TARGIT-A randomized trial. *Lancet.* 2014; 383: p. 603-613.
54. Veronesi U, et al. Intraoperative Radiotherapy Vs External radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncology.* 2013; 14: p. 1269-1277.
55. Scott D, Copeland EM. Recidiva local, la mama con implantes y el seno contralateral. In Copeland BI. *La mama manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas.* 3rd ed.; 2004. p. 1539-1555.
56. Kini VR, Vicini FA, Frazier R, et al. Mammographic, pathologic, and treatment-related factors associated with local recurrence in patients with early-stage breast cancer treated with breast conserving therapy. *Int J Radiat Oncol.* 1999; 43: p. 341-346.

57. Neri A, Marrelli D, Rossi S, De Stefano A, Mariani F, De Marco G, et al. Breast cancer local recurrence: risk factors and prognostic relevance of early time to recurrence. *World J Surg.* 2007; 31(1): p. 36-45.
58. Smitt MC, Horst K. Association of clinical and pathologic variables with lumpectomy surgical margin status after preoperative diagnosis or excisional biopsy of invasive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14(3): p. 1040-1044.
59. Zhou P, Gautam S, Rect EA. Factors affecting outcome for young women with early stage invasive breast cancer treated with breast conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2007; 101: p. 51-57.
60. Rack B, Janni W, Gerber B, Strobl B, Schindlbeck C, Klanner E, et al. Patients with recurrent breast cancer: does the primary axillary lymph node status predict more aggressive tumor progression? *Breast Cancer Research and Treatment.* 2003; 82: p. 83-92.
61. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(8): p. 1668-1675.
62. Dillon MF, Hill AD, Fleming FJ, O'Doherty A, Quinn CM, McDermott EW, et al. Identifying patients at risk of compromised margins following breast conservation for lobular carcinoma. *Am J Surg.* 2006; 191(2): p. 201-205.
63. Lovrics PJ, Sylvie D, Cornacchi SD, Farrokhyar F, Garnett A, Chen V, et al. The relationship between surgical factors and margin status after breast-conservation surgery for early stage breast cancer. *Amer J Surg.* 2009; 197: p. 740-746.
64. Fisher B, et al. Findings from Recent NSABP Studies in Stage I Breast Cancer. *J. Natl. Cancer Inst. Monograph.* 2001; 30: p. 62-66.
65. Wapnir I. Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer. Final Analysis of the CALOR TRIAL. *J.C.O.* 2018 April 11; 36.
66. Wahl AO, et al. Multi-institutional review of repeat irradiation of chest wall and breast for recurrent breast cancer. *Int. J. Radiat Oncol Biol Phys.* 2008; 70: p. 477-474.

67. Thomas J. Prognosis and management of local recurrency after mastectomy. In Miami Breast Cancer Conference; 2010; Miami. p. Not Published.
68. Rinaa Ponglia M, Morrow E. Local therapy and survival in breast cancer. *NEJM*. 2007; 356: p. 23.
69. Morrow M, Harris JR. Local management of invasive breast cancer. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. *Diseases of the breast*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 719-744.
70. Wong JS, Harris JR. Postmastectomy radiation therapy. In Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK, editors. *Diseases of the breast*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 785-799.
71. EBCTCG. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival. An overview of the randomised Trials. *Lancet*. 2005; 265: p. 1687-1717.
72. Goldhirsh A, Ingle JN, Gelber RD, Coates AS, Thürlimann B, Seen HJ, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of Oncology Advance Access*. 2000 June.
73. Van't Veer LJ, Dai M, Van de Vijver M. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002; 415(6871): p. 530-536.
74. Van de Vijver MJ, He Y, Van't Veer L, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *NEJM*. 2002; 347(25): p. 1999-2009.
75. Mook S, Marjanka K, Schmidt T, Viale G, Pruneri G, Eekhout I, et al. The 70 – gene prognosis-signature predicts disease outcome in breast cancer patients with 1-3 positive lymph nodes in an independent validation study. *Breast Cancer Res*. 2009; 116: p. 295-302.
76. Cardoso F, Van't Veer L, Rutgers E, Loi S, Mook S, et al. Clinical application of the 70-gene profile: The MINDACT trial. *JCO*. 2008; 26(5): p. 729-735.
77. Cardoso F, et al. 70 Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early Stage Breast Cancer. *N. Eng. J. Med*. 2016 April 21; 375: p. 721-729.

78. Sparano JA, Paik S. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. *JCO*. 2008; 26(5): p. 721-728.
79. Albain K, Barlow W, Shak S, Hortobagyi G, Livingston R, et al. Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *The Lancet Oncology*. Online. 2009 December 10.
80. Sparano JA, et al. Prospective Validation of a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. *N. Eng. J. Med.* 2015 November 19; 373: p. 2005-2014.
81. Fisher B, Stewart A. The Breast cancer alternative hypothesis: is there evidence to justify replacing it? *JCO*. 2010; 28(3).

CAPÍTULO XXX
INDICACIONES Y RESULTADOS DE LA BIOPSIA
DEL INFONÓDULO CENTINELA

GERARDO HERNÁNDEZ MUÑOZ
RICARDO PAREDES HANY
JUAN HERNÁNDEZ RASQUÍN
CLAUDIA GONZÁLEZ CANELÓN

Introducción

La disección axilar como parte del tratamiento del carcinoma de mama tiene un doble papel: el control locoregional de la enfermedad y al mismo tiempo proporciona información pronóstica invaluable para decidir el tratamiento adyuvante. La presencia o ausencia de metástasis en la axila orientan a la aplicación de tratamiento sistémico en el carcinoma de mama temprano. En alrededor de un tercio de las pacientes clínicamente negativas se encuentran metástasis axilares en el examen histopatológico, lo cual coloca a un grupo importante de pacientes en riesgo de morbilidad por el procedimiento quirúrgico respecto de su beneficio claro. En vista de lo antes establecido, se hace necesario un método que, con una morbilidad menor, tenga una precisión similar a la del vaciamiento axilar estándar. La reciente introducción de la biopsia del ganglio centinela como alternativa a la disección axilar provee un método menos invasivo y con precisión probablemente igual.

Es importante puntualizar el concepto para entender el método. El ganglio centinela es el primer ganglio en recibir drenaje del tumor primario y reflejo del estado de la red linfática.

El procedimiento de identificación del ganglio centinela se ha denominado mapeo linfático.

La identificación del ganglio centinela depende de:

- a) Una adecuada interacción con medicina nuclear.
- b) Equipamiento tecnológico adecuado.
- c) Metodología precisa.
- d) Entrenamiento que haya superado la curva de aprendizaje.

Es habitual poder identificar el ganglio centinela mediante el colorante, luego de haber identificado el canalículo teñido, la sonda de detección (gamma probe) permite orientar la disección, ya sea para identificar ganglios teñidos o no, con una radioactividad que produce una señal sonora, luminosa y numérica, facilitando su identificación en forma percutánea y permite precisar la dirección a los puntos de máxima captación.

Se consideran ganglios centinelas:

- 1) Ganglios azules.
- 2) Ganglios no teñidos con un canalículo aferente azul.
- 3) Ganglios con una radioactividad aumentada 2 a 3 veces, la basal “in vivo”.
- 4) Ganglios que presentan más del 10 % de la radioactividad del ganglio más caliente.

Cualquiera que sea el método a utilizar todos se basan en el drenaje linfático de la glándula mamaria. Los linfáticos del parénquima de la mama drenan al plexo subareolar y desde aquí por 1 o 2 troncos linfáticos principales a la axila.

Curva de aprendizaje

La validación de la biopsia del ganglio centinela consiste en la acreditación por parte del grupo de una tasa determinada de hallazgo del ganglio centinela y su concordancia histológica correcta con el estado axilar. Los estudios multivariados publicados por Tafra y colaboradores (1) y Kollias y colaboradores (2) para el estudio de las variables implicadas en la exactitud técnica destacan la “experiencia” como una variable específicamente relacionada con ella. En el estudio de Tafra y colaboradores, (1) una experiencia menor de 10 casos disminuyó significativamente la exactitud en el diagnóstico de ganglio centinela, menor de 86 %, y los que evaluaron más de 10 casos alcanzaron una identificación del 91 %. Cox y colaboradores (3) publicaron la curva de aprendizaje del Moffit y afirman que es necesario realizarla. Sin embargo, cuando se trata de experiencia y curva de aprendizaje de un grupo, hay que tener presente dos aspectos. El primero se refiere a que la acreditación del profesional encargado del marcado, el especialista en medicina nuclear (cuando se utiliza un isótopo radioactivo), y el segundo la del que realiza la identificación en el acto operatorio, el cirujano. En aquellos casos en los que el marcado se realiza solo con colorante se validará al cirujano, ya que tanto el marcado como la identificación los lleva a cabo la misma persona. El segundo aspecto, consecuencia del anterior, se refiere a que la validación de esta técnica es individual, nunca con carácter colectivo, y por ello no son aceptables validaciones “en masa” de todos los miembros del grupo donde no se individualicen las curvas de aprendizaje de cada cirujano. Esta última premisa se ha puesto de manifiesto en los estudios multicéntricos en los que se demuestra fácilmente cómo ciertos cirujanos no alcanzan niveles aceptables en la exactitud de su identificación e incidencia

de falsos negativos. En la excelente contribución de Mc Master, (4) de la Universidad Louisville, en la identificación del ganglio centinela, la experiencia del cirujano es controversial en relación con el número de casos que debe realizar, pero ésta se incrementa a medida que realice el procedimiento y obtenga mejores resultados.

Criterios de inclusión

Para la aplicación de la técnica del ganglio centinela abarcarían a todo carcinoma palpable o no, que sea evaluable desde el punto de vista clínico, radiológico, anatomopatológico y donde el tratamiento quirúrgico represente la extirpación del tumor primario y una disección axilar. La axila debe ser clínicamente negativa (5).

Desde agosto de 1999, hemos realizado la determinación del ganglio centinela mediante la técnica combinada azul patente con m99Tc, en 814 pacientes que se incluyen en el estudio. Con el colorante mantuvimos el método antes descrito. Con el 99mTc utilizamos 1.500 mCi, inyectado peri-tumoral, subareolar, 12 horas antes de la cirugía. En los casos de lesiones subclínicas colocamos el 99mTc subareolar. Para la identificación radio-isotópica del ganglio centinela utilizamos una sonda. Para este grupo en estudio el tamaño tumoral fue < a 3 cm. Al igual que en los procedimientos descritos con el colorante, de tener el diagnóstico inicial de malignidad iniciábamos con la exploración axilar.

Técnica quirúrgica

De 6 a 12 horas antes de la intervención se inyecta una solución de coloide marcado con pertecnetato 99mTc, en forma peri-tumoral o subareolar (ver figuras 1A y 1B).



Figura 1A. Inyección de Tecnecio 99 peri-tumoral.



Figura 1B. Inyección de Tecnecio 99 subareolar.

Inyección intra-parenquimatosa peri-tumoral o subareolar del colorante azul 20 minutos antes, se da un masaje con la finalidad de aumentar el flujo linfático y lograr una buena tinción del ganglio (ver figuras 2A y 2B).



Figura 2A. Inyección subareolar del colorante azul.



Figura 2A. Inyección subareolar del colorante azul.

Con la probeta de detección se procede a localizar la zona del tumor, se va recorriendo en forma seriada hasta llegar a la axila para ver cuál es el sitio de mayor captación donde teóricamente debe estar el ganglio centinela. Es importante verificar la localización del nódulo centinela antes que la incisión sea hecha, nosotros aplicamos la probeta sobre la piel de la axila y con movimientos suaves por debajo de la piel localizamos el punto más caliente, el que presente la máxima captación. Esto es confirmado por señales de sonido que emite el equipo (ver figura 3). Se aplica la probeta sobre la cadena mamaria interna, recomendando en forma completa, para localizar algún punto caliente que determine si hay ganglio centinela en este grupo ganglionar (ver figura 4).



Figura 3. Localización del nódulo centinela en la axila, ubicando el punto más caliente.



Figura 4. Identificación de los ganglios de la mamaria interna.

El establecimiento de la línea de señal es una de las cosas más importantes de la guía de la localización. En este camino, la incisión no es ciega y el cirujano determina la ruta más corta al nódulo centinela cambiando los ángulos de la punta de la probeta. La señal de audio se incrementa cuando se aproxima al ganglio centinela y ayuda al cirujano a localizar en forma acertada el punto caliente; por otro lado, el azul ayuda como una guía visual cuando el ganglio es expuesto.

Incisión del nódulo centinela

Se realiza una pequeña incisión de 2-3 cm sobre el área de mayor captación. El nódulo centinela es buscado a través de una disección roma. La línea de sonido es establecida después de la incisión, la zona de la incisión es constantemente chequeada con la probeta. Si el colorante azul es encontrado durante la incisión en un linfático, este no debe ser cortado y debe ser seguido para localizar el ganglio centinela pintado. Después que el nódulo centinela ha sido localizado por la probeta, la visión adicional asistida por el colorante puede ayudar y la radioactividad del nódulo es mantenida por el contaje en vivo (ver figura 5). Colocamos un clip en la zona operatoria de la axila donde resecamos el ganglio centinela (ver figura 6), para orientar la radioterapia en caso de micro metástasis. El contaje del nódulo debe ser comprobado una vez extirpado, el ganglio centinela es enviado separadamente y en fresco al laboratorio de anatomía patológica para más amplio análisis (ver figura 7).

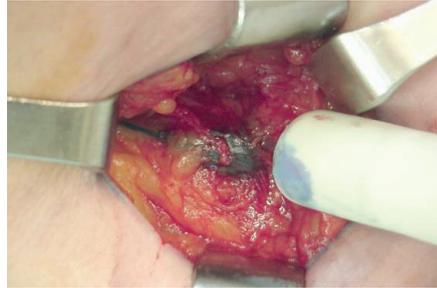


Figura 5. Localización por la sonda de la radioactividad del ganglio coloreado.



Figura 6. Colocación del clip en la resección del ganglio.



Figura 7. Comprobación de radioactividad del ganglio extirpado.

Verificación de la extirpación del nódulo

Es muy importante confirmar la completa remoción de toda la actividad radioactiva en los nódulos y esto se logra al aplicar la probeta dentro de la herida. Una cuidadosa medida de la actividad residual es hecha y es importante angular en todas las direcciones la probeta para que no queden nódulos residuales.

Esta es una de las claras ventajas de la cirugía radio coloidea guiada. Nos dedicamos a remover todos los nódulos radioactivos hasta que el contaje de actividad del lecho del sitio de resección del nódulo centinela es reducido a menos del 10 % de la actividad que se haya encontrado allí inicialmente (ver figura 8). Después de esto debe completarse el cierre de herida y únicamente realizamos una linfadenectomía axilar de los niveles 1 y 2 si el ganglio es informado como positivo.



Figura 8. Comprobación en la axila después de extirpado el ganglio centinela para confirmar que no queda radioactividad residual.

Estudio ganglio linfático

La evaluación del ganglio centinela se puede realizar de forma definitiva en bloques de parafina o en estudio preoperatorio. El examen macroscópico es similar independientemente de la forma como se vaya a estudiar el ganglio.

Examen macroscópico

La descripción macroscópica del ganglio se basa en las características de forma, tamaño, superficie, coloración y consistencia. El ganglio debe ser seccionado en tantas partes como lo permita el tamaño del o los ganglios

recibidos. Se examina la superficie de corte de los fragmentos en los cuales fueron seccionados el o los ganglios centinelas recibidos. Se realizan estudios citológicos mediante improntas o frotis por aposición de cada una de las caras en que fue seccionado el ganglio, estos frotis son coloreados con coloraciones convencionales (hematoxilina-eosina) y vistos durante la intervención quirúrgica. De evidenciarse macroscópicamente una lesión compatible con metástasis cuyas células son detectadas en el estudio citológico, este resulta concluyente para lesión maligna y solamente se realizaría en este caso, estudio citológico.

Examen microscópico

Independientemente de resultado pre operatorio positivo o negativo para tumor metastásico, se incluye todo el material para ser estudiado en bloques de parafina mediante cortes histológicos seriados.

No realizamos estudio de inmunohistoquímica durante la evaluación transoperatoria. De los bloques definitivos de parafina se realizan los cortes para hacer estudio de inmunohistoquímica (citoqueratina A1 y A3).

El estudio de inmunohistoquímica lo realizamos en aquellos cortes definitivos donde no es evidenciable lesión metastásica franca con los métodos de coloración convencionales (H y E) o en casos de duda diagnóstica para lesión metastásica, como por ejemplo presencia de “células indeterminadas”, y cuando el diagnóstico del tumor primario es un carcinoma lobulillar infiltrante.

Resultados

Con la técnica combinada encontramos que la identificación fue posible solo con ^{99m}Tc en 1021 de los 1.034 casos (98,75 %) y con azul solo en 949 de los 1.034 casos (91,79 %) (ver tabla 1).

Tabla 1. Ganglio Centinela

Pacientes: 1034	Ganglios: 1021
Identificación con ^{99m} Tc	1021/1034 = 98,75
Identificación con azul solo	949/1034/ = 91,77
Azul + ^{99m} Tc	1021/1034 = 98,75
No azul ni ^{99m} Tc 10/1034	= 00,9

Exactitud 99,4

Todo esto nos representa una exactitud de 99,04 % para la identificación del ganglio centinela.

Cuando usamos la técnica de inyección del azul vital intra parenquimatoso, peri-tumoral al inicio de nuestro trabajo se obtuvo una captación del color en 109 de 119 casos o sea el 91,59 %. Cuando lo inyectamos en forma subareolar, se logró la tinción del ganglio en 613 de 624 casos (98,23 %). Es por eso que utilizamos actualmente la inyección del colorante por vía subareolar. Al combinar los 2 procedimientos la identificación se logró en 1.021 de los 1.034 casos, lo que representa el 98,75 %. En 10 casos (0,96 %) no fue posible localizar el ganglio por ninguno de los dos métodos (ver tabla 2).

Tabla 2. Ganglio centinela.

Azul + m 99 Tc (n = 1034)	
Axila positiva	227/1034 = 21,95
Ganglio centinela nico	112/227 = 49,34
Micro-metástasis	54/227 = 23,79
Falso Negativo	11/227 = 4,4
Peri-tumoral	109/119 = 91,59
Subareolar	13/24 = 98,23

La positividad de la axila de acuerdo con el tamaño del tumor se aprecia en la (ver tabla 3).

Tabla 3. Positividad en la axila según el tamaño tumoral.

TNM	Nº casos	Axila positiva		Axila negatica	
		Nº casos		Nº casos	
Cis Mic	11	3	1,	15	9,14
T1a	43	4	9,30	39	90,70
T1b	20	27	12,9	11	7,02
T1c	353	92	2,0	21	73,94
T2 < 3 Cm	257	101	39,30	15	0,70
	1022	227	22,21	795	77,79

La axila fue positiva en 227 de los 1.022 casos (22,21 %), siendo el ganglio centinela el único positivo en 100 de los 227 casos (44,04 %). De los ganglios metastásicos, 54 correspondieron a micro-metástasis (23,79 %).

En todos los casos donde el ganglio centinela es negativo, se realiza inmunohistoquímica del mismo para confirmar realmente su negatividad a la coloración de hematoxilina-eosina. Tuvimos un falso negativo en la impronta y el corte congelado confirmado como micro émbolo tumoral en el ganglio centinela al corte definitivo lo que representa un 4,84 % (11/227) (Ver Tabla 4).

Tabla 4. Relación de la respuesta del ganglio centinela y grupos de edades.

Grupos etarios	Identificación del ganglio centinela			
	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%
25 – 35	2	1,4	25	7,5
36 – 45	24	17,1	86	25,7
46 – 55	51	36,4	74	22,1
56 – 65	46	32,9	118	35,2
66 – 75	13	9,3	25	7,5
76 – 85	4	2,9	5	1,5
86 – 95	0	0,0	2	0,6
Total	140	100,0	335	100,0

$X^2 = 19,517$ (P = 0,003)

En la tabla 4 se observa que entre los 36 y los 65 años hay un 83 % de pacientes con identificación del ganglio centinela.

En la tabla 5 no se observó mayor diferencia en la identificación del ganglio entre pre y postmenopáusicas.

Tabla 5. Relación de la respuesta del ganglio centinela y la edad de la paciente.

Edad	Identificación del ganglio centinela			
	Positivo		Negativo	
	N	%	n	%
< 50 años	31	28,7	127	45,4
> 50 años	77	71,3	153	54,6
Total	108	100,0	280	100,0

$X^2 = 8,954$ (P = 0,003)

Los receptores de estrógeno, progesterona y C-er-b 2 no tuvieron ninguna significación estadística en relación a la positividad del ganglio centinela.

Tabla 6. Relación de la respuesta del ganglio centinela y grado nuclear del tumor.

Grados	n	%	n	%
I	0	0,0	17	5,6
II	88	70,4	217	72,1
III	37	29,6	67	22,3
Total	125	100,0	301	100,0

$\chi^2 = 9,045$ (P = 0,011)

Tabla 7. Relación del ganglio centinela en relación a factores predictivos.

Marcadores	Identificación del ganglio centinela				P
	Positivo		Negativo		
	N	%	n	%	
Receptores de estrógenos	73	75,3	202	77,7	0,627
Receptores de progesterona	68	70,1	191	73,5	0,393
C-erb-2	6	5,6	17	6,4	0,842

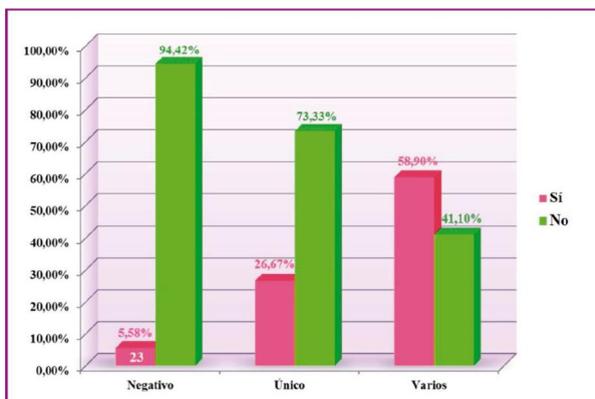


Figura 9. Cuadro invasión linfovascular y estado de la axila.

Se presentaron seis complicaciones importantes de 814 casos como reacciones anafilácticas a la utilización del azul caracterizadas por 1 bronco espasmo, 2 rash, 3 rash azul generalizado y 1 cianosis distal, lo que representa un 0,85 % de la muestra. Todos respondieron al uso de cortisona. Se produjo en algunos casos un tatuaje azulado de la piel de la mama, la cual desapareció al poco tiempo. Se observó linfedema del antebrazo y zona metacarpo falángica en 1 caso (0,12 %) (ver figura 10).

Tabla 8. Relación de la respuesta del ganglio centinela y los tipos de cáncer.

Tipo de cáncer	Respuesta del ganglio centinela			
	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%
Ductal	99	73,3	237	75,0
Lobulillar	26	19,3	19	6,0
Papilar	4	3,0	35	11,1
Mucoso	3	2,2	13	4,1
Otro	3	2,2	12	3,8
Total	135	100,0	316	100,0

$\chi^2 = 25,530$ (P = 0,001)



Figura 10. Complicaciones.

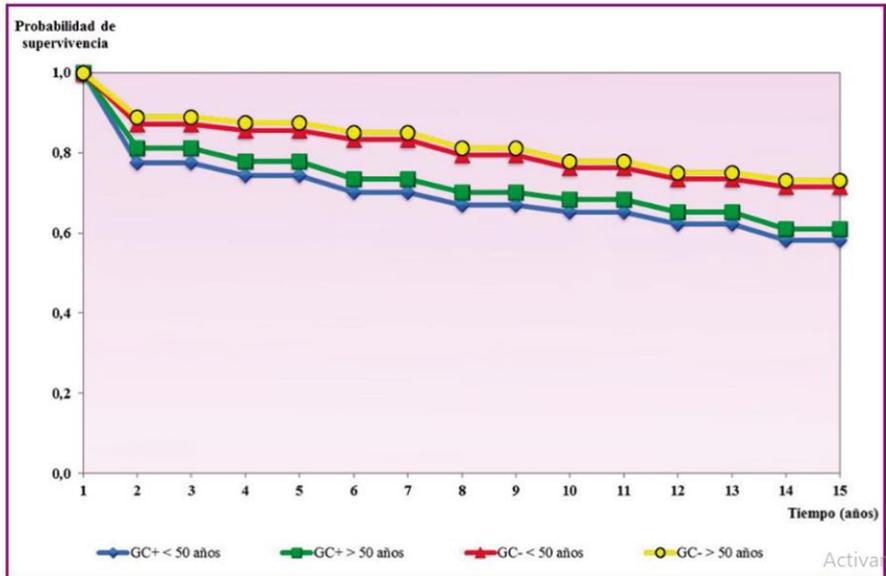


Figura 11. Curva de Supervivencia Kaplan-Meier del Ganglio Centinela y la Edad.

En la figura 11 se aprecia que los tumores ganglios negativos independientemente de la edad poseen una mayor sobrevida que cuando el ganglio es positivo.

El estado de los ganglios linfáticos axilares es el más simple e importante factor pronóstico en la sobrevida de las mujeres con cáncer de mama y ha desempeñado un papel crítico en la determinación del tratamiento adyuvante y el pronóstico. La disección de los niveles I y II al parecer, es el proceder más apropiado para estadificación y control local de la axila porque remueve la mayor parte del tejido axilar con su contenido ganglionar. El riesgo de una recidiva axilar es proporcional al número de ganglios extirpados. Varios estudios han demostrado recidivas locales del 12 % al 29 % en pacientes con axila clínicamente positiva cuando fueron tratadas con radioterapia en lugar de disección de los ganglios linfáticos, así que hacer una resección quirúrgica es obligatorio en este grupo de pacientes (5) (6) (7).

El valor del control local del tumor se vuelve crucial en mujeres con axilas clínicamente negativas. El protocolo NSABP-BO4 (6) (7) informa 17,8 % de recidivas axilares cuando esta no fue tratada en pacientes con axila clínicamente negativa, mientras fue de 1,4 % en axila negativa cuando está fue tratada.

Aunque la disección axilar es un componente importante en el manejo del cáncer de mama, este procedimiento se asocia con un importante porcentaje de complicaciones. La linfedema ocurre en 15 % al 25 % (8) de las mujeres que han sufrido de una disección axilar.

La introducción de la BGC como alternativa a la disección axilar proporciona un método menos invasivo y con iguales probabilidades de precisión que la disección axilar. Es un método exacto en la estadificación del cáncer de mama y se debe identificar en más del 90 % de los pacientes y tener un porcentaje de falso negativo menor del 5 %. Los hallazgos de importantes ensayos clínicos indican la exactitud en la identificación y biopsia del ganglio centinela, la cual depende de la experiencia del cirujano y los aspectos técnicos en su realización (9) (10).

Es básico señalar que la curva de aprendizaje es necesaria para la correcta realización del procedimiento. El grupo de McMasters y colaboradores, de la Universidad de Louisville, informan que hay una mejor identificación del ganglio y disminución de los falsos negativos después de la realización de 20 casos (4).

Basados en nuestra propia experiencia, consideramos que para grupos habituados a las disecciones axilares la realización de unos 10 casos de ganglio centinela con técnica combinada sería suficiente para que el equipo de trabajo adquiriera experiencia; aunque consideramos que cada caso representa un reto para el equipo, independientemente del número de casos realizados.

La técnica combinada es un método más seguro y hace más fácil la localización del ganglio centinela, representando en nuestras manos una identificación del 99,38 % del ganglio, con 11 casos falso negativo (5,72 %). La axila fue positiva solamente en 192 casos (23,59 %), lo que se acerca al porcentaje mundial de aproximadamente 30 % de axilas metástasis a la disección axilar cuando estas son clínicamente negativas y en 89 pacientes (46,36 %), el ganglio centinela fue el único, e igualmente se mantiene el concepto que solo el 50 % de estas axilas positivas tienen más ganglios tumorales luego de la resección del centinela. Esta positividad fue mayor mientras más grande el tamaño de la lesión resecada (tabla 3), teniendo los T2 el mayor porcentaje de ganglios no centinelas, además. La presencia de invasión linfovascular además del grado nuclear III fueron factores importantes en relación a los ganglios centinelas positivos (ver figura 9, tabla 6). Los receptores de estrógeno, progesterona y *Cerb2* no tienen representación significativa.

Las micro metástasis representaron el 45/192 (23,44 %) de las metástasis ganglionares, siendo tratadas con disección axilar en nuestros primeros 11 casos, practicamos vaciamiento axilar y no encontramos otras metástasis en este grupo de pacientes. En la actualidad las tratamos con radioterapia, ampliando el campo tangencial, guiados por el clip colocado en la zona operatoria de la axila (ver figura 12).

El ganglio centinela puede producir linfedema en un porcentaje muy pequeño cuando en la realización de la técnica, los troncos linfáticos que forman un puente de flujo linfático del brazo al resto del cuerpo se lesionan. En nuestra muestra tenemos un caso de linfedema en 806 pacientes (0,12 %). La morbilidad después del ganglio centinela solo es significativamente menor comparada con pacientes a las cuales se realizó vaciamiento axilar (8) (9) (10).

El uso de azul de Isosulfán al 1 % o azul patente al 3 % en la identificación del ganglio centinela es un procedimiento bien establecido y aceptado en todo el mundo.



Figura 12.

La inyección intra-parenquimatosa del colorante azul en forma peri-tumoral, se han obtenido buenos resultados en la localización del ganglio centinela 109/119 (91,59 %). Con la inyección del colorante azul subareolar, se alcanza una excelente identificación del ganglio centinela se logran 109/624 (98,23 %). Estos hallazgos tienen importantes implicaciones para identificar el ganglio centinela en pacientes con cánceres multicéntricos y cánceres sub-clínicos. Con la inyección subareolar también se elimina el problema de que pueda observarse el verdadero ganglio centinela en la base de la axila, en los pacientes con tumores ubicados en la parte superior del cuadrante súpero-externo (cola de la mama).

Se acepta en forma general que no es necesario realizar vaciamiento axilar en las pacientes con carcinoma ductal *in situ*, para su estadificación o como parte de su tratamiento (11). Sin embargo, en esta era del ganglio centinela para el carcinoma invasor, se ha presentado un incremento de micro metástasis. Pendas y colaboradores, del Centro del Cáncer Moffitt, han investigado la presencia de micro metástasis e informaron que de 87 pacientes con carcinoma ductal *in situ*, el ganglio centinela fue positivo en 5 casos (6 %), en tres casos solo por inmunohistoquímica y en los dos restantes por hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica (11) (12) (13) (14).

Cox y colaboradores (3) informaron que el 13 % de sus pacientes con carcinoma *in situ* tuvieron el ganglio centinela positivo y él puntualiza que el significado clínico de la enfermedad axilar en pacientes con carcinoma

ductal *in situ* es completamente desconocido y su detección puede resultar en el sobretratamiento de las pacientes, que como grupo presentan un excelente pronóstico.

En nuestro grupo de pacientes en quienes se realizó el ganglio centinela por carcinoma *in situ* se identificó ganglio tumoral positivo en 3 de 127 casos (2,36 %). La realización selectiva del mapeo linfático para carcinoma *in situ* debe ser efectuada entre pacientes con tumores de alto grado o microinvasión.

Como fue propuesto originalmente por Huvos y colaboradores, en 1971 (14), en la quinta edición del Manual de Estadificación de Cáncer de Mama se utilizó un punto de corte de 2 mm como el límite superior para clasificar las micro metástasis. Tales lesiones fueron reconocidas como clínicamente sin importancia y fueron clasificadas como pN1.

Los avances técnicos en inmunohistoquímica y biología molecular han capacitado a los patólogos en identificar lesiones microscópicas tan pequeñas como aisladas células tumorales. El problema que se nos plantea es cuál es el tamaño más pequeño que se debe considerar límite para definir una micro metástasis.

Para la sexta edición del Manual de Estadificación de Cáncer de Mama (15) ha sido propuesto que el depósito aislado de células tumorales que tengan diámetro máximo no mayor de 0,2 mm (200 μ m) se le asignó la clasificación pNo. Micro metástasis deben ser definidas como el depósito de células tumorales mayor de 0,2 mm (200 μ m) pero no mayor de 2 mm y debe ser clasificado como pN1mi.

El significado pronóstico de las micro metástasis en el ganglio centinela continúa siendo un aspecto controversial. Existen aspectos críticos sobre las micro metástasis que las definen como desplazamientos artificiales y no metástasis biológicas.

Algunos estudios sugieren la presencia de células tumorales aisladas ($p < 0,2$ mm) o micrometastasis (0,2-2 mm) confieren un peor pronóstico que se les practica vaciamiento axilar y no se les indica tratamiento adyuvante sistémico.

En el estudio retrospectivo MIRROR evaluó los resultados de pacientes con ganglios negativos que no recibieron tratamiento adyuvante sistémico (grupo A1, N856=856) pacientes con células tumorales aisladas o micro metástasis que no recibió terapia sistémica adyuvante (grupo B, n=856) y pacientes con células tumorales aisladas o micrometastasis que recibieron

tratamiento adyuvante (grupo C1, n=995, 63 % terapia hormonal sola, 6 % quimioterapia sola y 31 % ambas terapias). En este estudio, pacientes del grupo B tuvieron una reducción de la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años, cuando se compara con los del grupo A (76,5 % Vs 86,2 %, $p < 001$). En pacientes con micrometastasis o células tumorales aisladas la supervivencia libre de enfermedad fue mejor con el uso de la terapia sistémica (86,2 % vs 76,5 %, $p = 0,001$) (16).

Hansen N y colaboradores del John Wayne Cancer Institute (17), con un seguimiento promedio de 72,5 meses en pacientes con depósitos de tumores de micro metástasis pN(i+) o pN1mi, no parecen tener peor sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global comparados con pacientes con ganglio centinela negativo. Hubo una significativa disminución de la sobrevida global con pacientes con macro metástasis en el ganglio centinela pN1. Lo cual fue reconfirmado en un estudio multicéntrico Cohort sobre el valor pronóstico de las micro metástasis en cáncer de mama coordinado por Gobardhan P, en los diversos centros oncológicos de Holanda (18).

Weiser y colaboradores establecieron que pacientes con tumores iguales o menores a 1 cm, sin invasión linfovascular y con micro metástasis en el ganglio centinela, tenían un muy bajo riesgo de ganglios no centinelas positivos y que por tanto podrían no requerir de disección axilar (19).

En el estudio ACOSOGZ0010, se agruparon 3.945 y se analizaron con pacientes BCA, que fueron negativos (HE). Se realizó una evaluación más completa del ganglio centinela del significado clínico de micro metástasis y/o células tumorales aisladas, en este estudio fueron encontradas metástasis ocultas en 89 % de las pacientes, pero los cinco años de supervivencia en pacientes con HE negativos /IHC negativo y los pacientes con HE negativos /IHC positivos (95,8 % vs. 95,1 %, $p = 0,53$) (20).

En un reciente trabajo de Galimberti y colaboradores, del Instituto Europeo de Oncología, en 367 pacientes tratados entre 1999 y 2007, con un análisis multi-variable sobre el tamaño del tumor y el grado nuclear, demostraron que por la alta sobrevida alcanzada a los cinco años de 97,3 % y la baja incidencia de recidiva axilar, la disección axilar no debe realizarse en tumores pequeños y bajo grado tumoral (21).

El Colegio Americano de Patólogos ha estimado que células positivas solo a la citoqueratina no deben ser utilizadas para sobreestadiar la enfermedad. Un artificio que ha sido informado como error al interpretar una metástasis del cáncer de mama es la presencia, en el seno del linfonódulo, de

macrófagos que contienen pigmento marrón, que es usualmente hemosiderina (22). Otro artificio que se presenta en el seno subcapsular del ganglio linfático son células flotantes en el fluido linfático que han sido introducidas en el espacio linfático al realizar la toma de biopsias en el tumor primario (22).

Uno de los puntos de mayor controversia actual es no efectuar el vaciamiento axilar con ganglio centinela positivo. En el Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Van Zee y colaboradores desarrollaron, a partir de los factores clínicos patológicos, un modelo estadístico llamado nomograma en el que el resultado final da un porcentaje de afectación de los ganglios no centinelas en caso de que la BGC dé positivo. El resultado es una probabilidad expresada en porcentaje, pero no establece una conducta a seguir (23) (24). El MD Cáncer Center desarrolló un sistema de valores a partir de un estudio en que los factores clínicos patológico predictores independientes encontraron tamaño tumoral de más de 2 cm, invasión linfovascular, tamaño de la metástasis en el ganglio centinela mayor de 2 mm y número de ganglios centinelas extraídos mayor o igual a 3, eran colocados en un sistema estadístico-matemático que asigna valores de 2 hasta 4. La predicción de la presencia de ganglios no centinelas positivos es fácil en los extremos (25).

En el NSABP-B32 se hicieron dos grupos de trabajo, en el grupo 1 ganglio centinela más disección axilar y el grupo 2, que consistió en vaciamiento axilar y solo cuando este era positivo dentro de los diferentes objetivos; utilizando los datos estadísticos de Kaplan-Meier se estima que la sobrevida global era 96,4 % en el grupo 1 y 95,0 % en el grupo 2 a los ocho años. Las recidivas locoregionales en el grupo 1 fueron 54 y 49 en el grupo 2 (P 0,55). Y hubo 8 recidivas axilares en el grupo 1 y 14 en el grupo 2 (P 0,22). Ninguna diferencia fue observada en la sobrevida y el control locorregional de ambos grupos (26).

Weaver y colaboradores, en una revisión de 3.887 pacientes con los ganglios centinelas negativos en el trabajo del NSABP-B32 (27) encontró 15,9 % metástasis ocultas, de las cuales eran 11,1 % células tumorales aisladas 4,4 % micro metástasis. Los cinco años de sobrevida para los pacientes con metástasis ocultas fueron 94,6 % para sobrevida global y 86,4 % para sobrevida libre de enfermedad; la sobrevida estimada para los pacientes en que las metástasis ocultas no fueron detectadas 95,8 % y 85,2 % respectivamente. Entre los pacientes donde no se detectó metástasis ocultas hubo 14 recidivas regionales 0,4 % y 94 metástasis a distancias 2,9 %. Entre los pacientes en que se encontró metástasis ocultas hubo 7 recidivas regionales 1,1 % y 23 metástasis a distancia 3,3 %. Las metástasis ocultas fueron una variable

pronóstico independiente en pacientes con nódulos centinelas negativos al examen inicial; sin embargo, la magnitud de la diferencia en los resultados a los 5 años fue pequeña 1,2 %.

En el ACOSOG Z0011 (28), gemelo del Z0010, las pacientes sometidas a cirugías preservadoras con tumores T1 y T2, con BGC positiva que ya tenían indicaciones de radioterapia por su cirugía preservadora y que recibieron terapia sistémica con quimioterapia, fueron divididas en forma aleatorias a un grupo de disección axilar y otro de observación.

En el grupo que se realizó vaciamiento axilar la sobrevida global fue de 91,8 % y en el grupo de observación que se realizó sólo BGC 92,5 %. En el grupo de vaciamiento axilar 97 de 335 (27,3 %) tuvo metástasis adicionales, la recidiva locorregional los 5 años fueron 1,6 % en el grupo observacional del ganglio centinela sólo y 3,1 % en el grupo que se realizó vaciamiento axilar. Guigliano y colaboradores, concluyó que existía una tendencia estadísticamente positiva en los resultados que sugería que la disección axilar no tenía impacto favorable en pacientes de enfermedad ganglionar limitada. En la reciente reunión de consenso internacional de expertos efectuada en St. Gallen que trato sobre el tratamiento de cáncer mamario precoz, efectuada en marzo del 2011, acepto que se podía omitir la disección de la axila en macro metástasis en los pacientes que se realice tratamiento conservador de la mama y radioterapia, con axila clínicamente negativa y el ganglio centinela con resultado positivo de 1 o 2 ganglios de acuerdo a lo informado en el ensayo clínico ACOSOGZ0011 con seguimiento promedio de 6.3 años (29).

Uno de los aspectos más importantes a evaluar es la tasa de falsos negativos, la cual se calcula considerando el número de casos en que el linfonódulo centinela fue negativo existiendo ganglios positivos en el resto de la axila y esa cifra se divide por el número total de casos con linfonódulos positivos con metástasis axilar.

La seguridad de la biopsia del linfonódulo centinela se relaciona directamente con el fracaso en la correcta identificación del estatus histológico ganglionar, lo cual se traduce en la presencia de un falso negativo. Esta posibilidad incide en dos aspectos importantes: el índice de recidiva locorregional y la sobrevida.

En la literatura mundial han sido publicadas algunas series sobre recidivas en la axila en pacientes en los cuales no se realizó disección axilar y el ganglio centinela fue diagnosticado como negativo (ver tabla 9).

Tabla 9. Recidiva axilar en ganglio centinela negativo.

Estudio	Promedio Seguimiento (Meses)	Nº Casos	Recidiva Local	Porcentaje (%)
Cserni G ⁽³⁰⁾	15		1	
Roumen R ⁽³¹⁾		100	1	1
Salmon RJ ⁽³²⁾	19		1	
Chung MA ⁽³³⁾	26	208	3	1,4
Roka S ⁽³⁴⁾	19,5	383	2	1,44
Barbera L ⁽³⁵⁾		268	1	0,37
Meijer S ⁽³⁶⁾	47	100	1	1
Yen TW ⁽³⁷⁾			1	
Estourgie SH ⁽³⁸⁾	22	361	1	0,27
Badgwell BD ⁽³⁹⁾	32	159	1	0,62
Naik AM ⁽⁴⁰⁾	31	4008	10	0,25
Van der Vegt B ⁽⁴¹⁾	35	106	1	0,94
Torrena H ⁽⁴²⁾	57	104	1	0,96
Langer I ⁽⁴³⁾	42	222	1	0,7
Veronesi U ⁽⁴⁴⁾	38	953	3	0,31
Smidt ML ⁽⁴⁵⁾	26	439	2	0,45
Jeruss JS ⁽⁴⁶⁾	27,4	633	2	0,32
Giard S ⁽⁴⁷⁾	20	580	1	0,17
Kokke MC ⁽⁴⁸⁾	37,5	113	1	0,88
Snoj M ⁽⁴⁹⁾	26	50	1	2
Totales	24,78	8787	36	0,40

En nuestra casuística no tenemos ningún caso con recidiva local.

Las reacciones anafilácticas al colorante vital ocurren en menos del 2 % de los casos al realizar el mapeo linfático. Se presentaron solamente 6 casos de estas reacciones en nuestra muestra (0,74 %), a pesar de que utilizamos en forma rutinaria 500 mg de succinato sódico de hidrocortisona.

En cuanto a la segunda estrategia para omitir la disección axilar en caso de BGC positiva se ha considerado que la quimioterapia y la radioterapia pueden controlar la enfermedad axilar remanente (12). Los campos tangenciales de radioterapia externa utilizados en cirugía preservadora de la mama abarcan entre un tercio y dos tercios de la axila, es decir los niveles I y II de Berg (50). En el ensayo AMAROS (25) (The after mapping of the axilla: Radiotherapy or surgery), es un estudio fase III de la EORTC (Organización Europea para la investigación y el tratamiento del cáncer), alrededor de 1.425 mujeres con diagnósticos de cáncer de mama en estadio temprano con resultados positivos en la biopsia del ganglio centinela fueron aleatoriamente divididas en dos grupos de tratamiento:

- Se realizó la disección del ganglio axilar a un grupo (744 mujeres).
- El otro grupo recibió radiación axilar diaria 5 días a la semana durante 5 semanas al otro grupo (681 mujeres).

Algunas mujeres fueron sometidas tanto a la disección del ganglio axilar como a la radiación axilar.

Después de 6 años de seguimiento, el índice de linfedema en las mujeres que se habían sometido a una disección axilar de los ganglios linfáticos axilares fue de 20,8 % a los 5 años.

El índice de linfedema en las mujeres que se habían sometido a una radiación axilar fue de 10,3 % a los 5 años.

La diferencia fue considerable, lo que significa que era probable debido a la diferencia en el tratamiento y no simplemente casualidad.

Las mujeres que se sometieron a una disección axilar también tuvieron más complicaciones por la cirugía, como sangrado, infección y seroma (una acumulación de líquido linfa debajo de la piel cerca de la zona quirúrgica):

- El 29 % de las mujeres a las que se les realizó la disección de ganglio axilar padeció complicaciones quirúrgicas.
- El 9 % de las mujeres a las que se le practicó radiación axilar padeció complicaciones quirúrgicas.
- La recidiva local fueron 4 de 744 (0,43 %) en pacientes con vaciado axilar en 7 de 681 (1,19 %), en pacientes sometidas a radiación axilar.

En el estudio MIRROR casi 2.600 pacientes con tumores de características biológicas favorables, sin indicación de adyuvancia sistémica con quimioterapia, con ganglios centinelas pN0, células tumorales aisladas pN0 (i+) o positivos para micro metástasis pN1mi, fueron separados en forma aleatoria solo para ganglio centinela, completar la disección axilar o radioterapia a la axila. En este estudio, omitir la disección axilar o la radioterapia a la axila en pacientes con BGC positiva para micro metástasis resultó en una mayor tasa de recaída axilar a los 5 años (23).

Podemos concluir que la técnica del ganglio centinela no es un procedimiento complicado, pero sí amerita un entrenamiento adecuado y metódico. El dominio de ella requiere realizar una curva de aprendizaje, lo cual asegurará en el futuro una excelente precisión en la determinación del ganglio, con beneficios para el paciente, al disminuir la morbilidad de la

disección axilar y asegurar una exacta estatización de la enfermedad. Para el cirujano, al ser mucho más efectivo en tratamiento quirúrgico del carcinoma mamario, con menor morbilidad y menor tiempo de recuperación para la paciente. Para el oncólogo médico, el cual aunque tenga menor número de ganglios axilares extirpados, cada uno de ellos estará exhaustivamente evaluado y de esta manera, aunado a las características clínicas del paciente y anatomopatológicas de la lesión primaria, podrá realizar un tratamiento certero y efectivo. En última instancia para la técnica misma, al ser utilizada de manera masiva y segura, probablemente demostrará ser tan eficiente como la disección axilar baja en términos de recidiva local y sobrevida y de esta manera llegar a ser el procedimiento estándar en el tratamiento de cáncer de mama.

La combinación de Azul con 99mTec es idónea y permite una mejor, más fácil y segura identificación del ganglio centinela.

Es indispensable el trabajo multidisciplinario, en equipo conformado por cirujano, médico nuclear y patólogo.

Es importante que cada grupo de trabajo adquiera su propia experiencia en el manejo de la paciente a quien se le realice el ganglio centinela, con protocolos estrictos de inclusión y exclusión, seguimientos bien llevados y esperar los resultados de la experiencia internacional, con mayor número de pacientes y mayor tiempo de seguimiento, para evaluar nuestro trabajo y decidir el futuro de esta técnica.

Bibliografía

1. Tafra L, Lannin D, Swanson M, Van Eyk J, Verbanac K, Chua A, et al. Multicenter trial of sentinel node biopsy for breast cancer using both technetium sulfur colloid and isosulfan blue dye. *Ann Surg* 2001; 233: 51-9.
2. Kollias J, Gill P, Coventry B, Malycha P, Chafferton B, Farshid G. Clinical and histological factors associated with sentinel node identification in breast cancer. *Aust N Z J Surg* 2000; 70: 485-9.
3. Cox CE, Bass SS, Boulware D, et al. Implementation of new surgical technology outcome measures for lymphatic mapping of breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 553-61.

4. McMasters KM, Wong SL, Chao C, Woo C, Tuttle TM, Noyes RD. Defining the optimal surgeon experience for breast cancer sentinel lymph node biopsy: A model for implementation of new surgical techniques. *Ann Surg.* 2001; 234:292-300
5. Hernández G, Contreras A, Betancourt L, Acosta V, Pérez R, Gómez A, et al. Reunión de consenso ganglio centinela en cáncer de mama. *Rev Venez Oncol.* 2010; 22(2):133-141.
6. Shethy MR, Reiman HM Jr. Tumour size and axillaries metastases, a correlative occurrence in 244 cases of breast cancer between 1980 and 1995. *Eur J Surg Oncol.* 1997; 23: 139-141.
7. Fisher B, Redmond C, Fisher ER, Bauer M, Wolmark N, Wickerham DL, et al. Ten years results of a randomized clinical trial comparing radical mastectomy and total mastectomy with or without radiation. *N Engl J Med.* 1985; 312: 674-681.
8. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-fiveyear follows up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002; 347(8): 567-575.
9. McLaughlin SA, Wright MJ, Morris KT, Sampson MR, Brockway JP, Hurley KE, et al. Prevalence of lymphedema in women with breast cancer 5 years after sentinel lymph node biopsy or axillaries dissection: Patient perceptions and precautionary behaviours. *J Clin Oncol.* 2008; 26: 5220-5226.
10. Hernández Muñoz G, Paredes H, Manzo A, Marín C, Hernández J. Experiencia de la Unidad de Mastología de la Clínica Leopoldo Aguerrevere. En: Hernández G, Barros A, Del Castillo R, editores. *Ganglio centinela en Mastología.* Buenos Aires, Argentina: Editorial Médica Panamericana; 2005.p. 305-309.
11. Metzger U, Mosseri V, Clovg KB. Axillaries node involvement in breast carcinoma less than 3 cm in diameter. *Breast Cancer Res Treat.* 1996;32: 42-46.
12. Silverstein M, Poller D, Waismen J. Clasificación pronostica del carcinoma ductal in situ de la mama. En: Gerardo Hernández M, editor. *Avances en Mastología 2ª edición.* Caracas, Venezuela: Editorial Cromotip; 1996.

13. Mustafa IA, Cole B, Wanebo HJ, Bland KI, Chang HR. The impact of histopathology on nodal metastases in minimal breast cancer. *Arch Surg.* 1997; 132: 384-391.
14. Huvos AG, Hutter, Berg JW. Significance of axillaries macro metastasis and micro metastasis in mammary cancer. *Ann Surg.* 1971;173: 44-46.
15. Breast J N American Joint Committee on Cancer: AJCC Staging manual 6a edición. Nueva York, NY: New York Springer; 2002. p. 171-180.
16. Tjan-Heijnen V C., Pepels M J., de Boer M., et al Impact of omission of completion axillary lymph node dissection (cALDN) or axillary radiotherapy (ax RT) in breast cancer patients with micrometastases (pN0i+mi) in the sentinel lymph node (SN): results from the MIRROR study. *J Clin Oncol* 27; 18s, 2009.
17. Hansen NM, Grube B, Ye X, Turner RR, Brenner RJ, Sim MS, et al. Impact of micro metastases in the sentinel node of patients with invasive breast cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 4679-4684.
18. Gobardhan PD, Elias SG, Madsen EV, van Wely B, van den Wildenberg F,
 - 1) Theunissen EB, et al. Prognostic value of lymph node micro metastases in breast cancer: A multicenter cohort study. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(6):1657-1664.
19. Weiser MR, Montgomery LL, Tan LK, Susnik B, Leung DY, Borgen PI, Lymphovascular invasion the predictions of sentinel node metastasis in breast cancer patients with positive sentinel nodes. *Ann Surg Oncol.* 200;8(2):145-149.
20. Cote R, Giuliano AE, Hawes D et al. ACOSOG Z0010: a multicenter prognostic study of sentinel node (SN) and bone marrow (BM) micro-metastases in women with clinical T1/T2 NO MO breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28.
21. Galimberti V, Botteri E, Chifu C, Gentilini O, Luini A, Intra M, et al. Can we avoid axillaries dissection in the micro metastatic sentinel node in breast? *Breast Cancer Res Treat.* 2011. April 6. [Epub ahead of print].
22. Carter BA, Page DL. Sentinel lymph node histopathology in breast cancer: Minimal disease versus artifact. *J Clin Oncol.* 2006 (1);24(13): 1978-1979

23. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, Boolbol SK, Fey JV, Tan LK, et al. A Normogram for predicting the like hood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10: 1140-1151
24. Park J, Fey JV, Naik AM, Borgen PI, Van Zee KJ, Cody HS 3rd. A declining rate of completion axillaries dissection in sentinel lymph node-positive breast cancer patients is associated with the use of a multivariate nomogram. *Ann Surg Oncol*. 2007; 245: 462-468
25. Hwang RF, Krishnamurthy S, Hunt KK, Mirza N, Ames FC, Feig B, et al. Clinic pathologic factors predicting involvement of non sentinel axillaries nodes in women with breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10: 248-254.
26. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Ashikaga T. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillaries-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomized phase III trial. *Lancet Oncol*. 2007; 8: 881-888.
27. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, Skelly JM, Anderson SJ, Harlow SP, et al Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer *N Engl J Med*. 2011; 364: 412-421.
28. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillaries dissection vs. no axillaries dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis : A randomized clinical trial. *JAMA*. 2011; 305: 569-575.
29. Goldhirsch, A, Wood W.C, et al Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer highlights of the St Gallen internacional expert consensus of primary therapy of early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology Advance Access published June 27, 2011*.
30. Cserni G. Axillar's recurrence of breast cancer following negative sentinel lymph node biopsy and axillaries disease. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26:629-630.
31. Roumen RM, Knijt GP, Liem IH, Van Beech MW. Treatment of 100 patients with sentinel node-negative breast cancer without axillaries dissection. *Br J Surg*. 2001; 88:1639-1643.

32. Salmon RJ, Bounillet TH, Lewis JS, Clough KB. Recurrence in the axilla after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2002; 28:199.
33. Chung MA, Steinhoff MM, Cady B. Clinical axillaries recurrence in breast cancer patients after a negative sentinel node biopsy. *Am J Surg.* 2002;(184)4:310-314.
34. Roka S, Koustantini KD, Heckd, Schrenk P. Axillar's recurrence after sentinel node biopsy. *European Surgery.* 2002; 34:280-285.
35. Barbera L, Illanes L, Terrier F, Dopta G. Sentinel lymph nodes in breast cancer. Multidisciplinary approach; critical analysis of the learning curve; results obtained with a radiopharmaceutical not previously utilized. *Rev Esp Med Nucl.* 2001;20(4):269-275.
36. Meijer S, Torrenga H, van der Sijp JR. Negative sentinel node in breast cancer patients a good indicator for continued absence of axillaries metastases. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002(18);146(20):942-946.
37. Yen TW, Mann GN, Lawton TJ, Livingston RB, Anderson BO. An axillaries recurrence of breast cancer following a negative sentinel lymph node biopsy. *Breast J.* 2003; 9:234-236.
38. Estourgie SH, Nieweg OE, Valdes Olmos RA, Rutgers EJ, Peterse JL, Kroon BB. Eight false negative sentinel node procedures in breast cancer: What went wrong? *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:336-340.
39. Badgwell BD, Povoski SP, Abdessalam SF, Young DC, Farrar WB, Walker MJ. Patterns of recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(4):376-380.
40. Naik AM, Fey J, Gemignani M, Heerd A, Montgomery L, Petrek J, et al. The risk of axillaries relapse after sentinel lymph node biopsy for breast cancer is comparable with that of axillaries lymph node dissection: A follow-up study of 4008 procedures. *Ann Surg.* 2004;240(3):462-468.
41. van der Vegt B, Doting MH, Jager PL, Wesseling J, de Vries J, van der Vegt B, et al. Axillaries recurrence after sentinel lymph node biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30(7):715-720.
42. Torrenga H, Fabry H, van der Sijp JR, van Diest PJ, Pijpers R, Meijer S. Omitting axillaries lymph node dissection in sentinel node negative breast cancer patients is safe: A long term follow-up analysis. *J Surg Oncol.* 2004; (1) 88:4-7.

43. Langer I, Marti WR, Guller U, Moch H, Harder F, Oertli D, et al. Axillaries recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node (SLN) or SLN micro metastases: Prospective analysis of 150 patients after SLN biopsy. *Ann Surg.* 2005; 241(1):152-158.
44. Veronesi U, Galimberti V, Mariani L, Gatti G, Paganelli G, Viale G, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer: early results in 953 patients with negative sentinel node biopsy and no axillaries dissection. *Eur J Cancer.* 2005; 41(2): 231-237.
45. Smidt ML, Janssen CM, Kuster DM, Bruggink ED, Strobbe LJ. Axillaries recurrence after a negative sentinel node biopsy for breast cancer: Incidence and clinical significance. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(1):29-33.
46. Jeruss JS, Winchester DJ, Sener SF, Brinkmann EM, Bilimoria MM, Barrera E Jr. Axillaries recurrence after sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol.* 2005;12 (1): 34-40
47. Giard S, Chauvet MP, Houpeau JL, Baranzelli MC, Carpentier P, Fournier C. Sentinel node biopsy without systematic axillaries dissection: Study about 1000 procedures. *Gynecol Obstet Fertil.* 2005; 33(4:) 213-219.
48. Kokke MC, Jannink I, Barneveld PC, van der Linden JC, Gelderman WAH, Wissing JC, et al. Incidence of axillaries recurrence in 113 sentinel node negative breast cancer patients: A 3-year follow-up study. *Eur J Surg Oncol.* 2005;(31) 221-225.
49. Snoj M, Bracko M, Sabar I. Axillaries recurrence rate in breast cancer patients with negative sentinel lymph node. *Croat Med J.* 2005; 46(3):377-381.
50. De Boer M, van Deurzen CH, van Dijck JA et al. Micrometastases in the sentinel node tumor cells and the outcome of breast cáncer. *N Engl J Med* 2009; 361: 653-663.
51. Meijen P., Rutgers E J T, van de Velde C J et al Amaros; after mapping of the axila, radio therapy o surgery. *Trial Update Eur J Cancer* 2004; 2 (suppl 3):79.
52. Mila Donker MD a, Geertjan Van Tienhoven MD c, Marieke E Straver MD a, Phillip Meijnen MD b, Prof Cornelis J H van de Velde MD d. et al Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 noninferiority trial. *The Lancet Oncology* 2014; 15(12): 1303-3310.

CAPÍTULO XXXI
CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

FRANCISCO ARCIA ROMERO
THAIS MORELLA REBOLLEDO
NELSON GUÉDEZ GUZMÁN

Concepto

La denominación de Cáncer de Mama Localmente Avanzado (CMLA) se aplica a tumores primarios que sobrepasan los dos centímetros y tengan metástasis en la axila (T2-N1), los mayores de cinco centímetros (T3), los de cualquier tamaño que infiltran la piel ocasionando ulceración, edema (piel de naranja), o nódulos satélites, o que invaden estructuras de la pared torácica (T4). Los que tengan metástasis en ganglios axilares confluentes (plastrón ganglionar) o que infiltran otras estructuras (N2a), metástasis detectables en ganglios mamarios internos (N2b) (N3a), metástasis en ganglios infra y/o supraclaviculares (N3b y N3c).

Se incluyen los casos de carcinoma inflamatorio (T4d). Todos ellos sin evidencia de diseminación a distancia (M0).

En la clasificación TNM se ubican en las categorías Estadios IIB, IIIA, IIIB, IIIC.

Estadios II B: T2 – N1 / T3 - N0, Estadios IIIA T3 - N1 - / T0, T1, T2, T3 - N2, Estadios IIIB T4A, T4B, T4C, T4D - N0, N1, N2, Estadios IIIC T0, T1, T2, T3 – N3 (1).

Debe considerarse una enfermedad sistémica con presentación locoregional —25 a 30 % tienen metástasis medulares no diagnosticadas—. Para la AJCC/UICC incluyen como cáncer de mama localmente avanzado a los estadios IIB, IIIA, IIIB, IV regional MT a ganglios supraclavicular ipsilateral (2) (3).

Definición por estadios. Para la AJCC/UICC incluyen como cáncer de mama localmente avanzado a los estadios IIB/IIIA, IIIB y IV regional (MT a ganglio supraclavicular ipsilateral) (ver cuadro 1) (1) (3).

Epidemiología

En Venezuela el cáncer de la mama es la primera causa en incidencia y mortalidad por cáncer en el sexo femenino.

El CMLA representa el 5 % en los países desarrollados con programas de pesquisa bien establecidos, mientras en los países en vías de desarrollo es al hasta el 70 % dada la baja sensibilización hacia la detección temprana, con una incidencia del CMLA de 80 a 120 pacientes por 1 millón de habitantes (4) (5) (6).

Cuadro 1. Carcinoma de mama localmente Avanzado (CMLA).

Estadio IIB	T2N1MO – T3NOMO
Estadio IIIA	TON2MO – T1N2MO-T3N1MO-T3N2MO
Estadio IIIB	T4NOMO-T4N1MO
Estadio IIIC	Cualquier T N3 MO

Fuente: AJCC (1)

Diagnóstico

El manejo integral de esta enfermedad requiere un enfoque multidisciplinario, de un equipo en el que participen cirujano, radiólogo, patólogo, radio-terapeuta, oncólogo médico, y en muchas oportunidades cirujano plástico, psiquiatra, psicólogo y otros especialistas.

A) Diagnostico Clínico: Se plantea por realización de una cuidadosa historia clínica, con una buena anamnesis que interrogue:

- Tiempo de evolución. Generalmente es largo, la paciente ha sentido crecer su tumor en el tiempo y hay enrojecimiento o ulceración de la piel; en otras oportunidades ha percibido la existencia de la lesión cuando ya es muy voluminosa, o porque endurece o ulcera la piel que ya ha infiltrado. El cáncer inflamatorio tiene una evolución más rápida de 3 a 6 meses.
- Dolor. Deneralmente es un síntoma tardío, no se ve en lesiones tempranas.
- Debe precisarse el status gineco-obstétrico, y los antecedentes personales y familiares que tienen gran importancia.

En el examen físico:

La inspección del tórax puede poner en evidencia una asimetría de las mamas, por la retracción de una de ellas o su crecimiento por la presencia de un voluminoso tumor. Alteración de la pigmentación, edema o ulceración de la piel infiltrada por el tumor (T4b). En otras oportunidades no es tan evidente y hay que buscar signos de infiltración y/o retracción de la piel o del complejo areola-pezones.

- La cuidadosa palpación mamaria encuentra lesiones de consistencia dura, superficie irregular, bordes generalmente irregulares, infiltrativos. El tamaño puede ser desde 20 mm (T2) en adelante. Es imprescindible medirla en milímetros para comparación posterior y con otros métodos diagnósticos.
- Puede encontrarse fijación a la pared torácica por infiltración de costillas, músculos intercostales, o músculo serrato mayor (T4a). No se incluye en esta categoría la invasión de los músculos pectorales, que no forman parte de la pared torácica.
- En la axila del mismo lado puede no encontrarse adenopatías, en los casos T3 N0, o pueden ser únicas o múltiples, móviles (N1), confluentes o fijadas entre ellas o a los tejidos vecinos (N2a). También debe anotarse su medida en milímetros.
- El examen físico integral puede identificar signos de metástasis a distancia, en huesos, pulmón o hígado que lo transforman en estadio IV.

B) Diagnóstico por imágenes:

a) Mamografía:

Masa generalmente voluminosa de alta densidad radiológica, de bordes irregulares. Con calcificaciones pleomórficas de características malignas.

Puede ser un área de distorsión arquitectural.

Frecuentemente engrosamiento de la piel.

Los hallazgos clínicos pueden ser mayores que los mamográficos.

Su tamaño en milímetros es muy importante para comparaciones futuras, especialmente post-quimioterapia neoadyuvante (7).

b) Ecografía:

Gran masa sólida (hipoecoica) irregular.

Sombra acústica, a veces sin margen discernible de la masa principal.

Tiene gran importancia para comparación posterior su medida en milímetros (8).

c) Resonancia magnética:

Es útil para evaluar la extensión tumoral.

Infiltración a piel, areola y pezón.

Permite identificar el músculo pectoral mayor, y la pared torácica (costillas, músculos intercostales, músculo serrato mayor) (7).

d) Mamografía por Emisión de Positrones (PET-CT).

El PET-CT con 18F-FDG, es una herramienta no invasiva útil para la estadiación y re-estadiación certera del cáncer de mama recurrente y para definir estrategias de tratamiento aumentando así las posibilidades de curación, principalmente en pacientes con enfermedad localmente avanzada y metastásico. Diferentes estudios han demostrado la confianza diagnóstica del PET-CT para evaluar las lesiones en la mama contralateral, y de los ganglios axilares, mamario internos y otros sitios distantes (9) (10).

C) Diagnóstico anatomopatológico

La citología de aguja fina es una técnica sencilla que proporciona una excelente orientación, pero no suministra suficiente material para diagnóstico definitivo ni para inmuno histoquímica en los procedimientos de laboratorio más comunes en Venezuela.

Este procedimiento es muy útil para el estudio de ganglios axilares, cuando están presentes.

La biopsia de cilindro tipo True-Cut o de succión por vacío sí permite identificar más frecuentemente un carcinoma ductal infiltrante del tipo no especificado, escasamente diferenciado, o con menor frecuencia un carcinoma lobulillar infiltrante.

En la mayoría de los casos se toma una muestra incisional que suministra abundante material y debe incluir piel, lo cual permite identificar si existe, la infiltración de los linfáticos subdérmicos característica del carcinoma inflamatorio.

En la biopsia inicial se acostumbra practicar por métodos inmunohistoquímicos determinación de receptores de estrógenos, de progesterona y Her2 neu. Puede también hacerse determinación de factores pronósticos como KI67 y p53, y otros.

D) Estudios de extensión:

Practicar una evaluación de laboratorio que incluya hematología completa, pruebas hepáticas, fosfatasa alcalina, pruebas renales, marcador tumoral Ca 15-3, LDH.

Rx. De Tórax PA. y Lateral. TAC de Tórax, Abdomen y Pelvis. Ecosonograma Transvaginal. Gammagrama Óseo, C T Pet y Tomografía Cerebral.

Tratamiento

Históricamente las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) fueron tratadas de inicio con mastectomías radicales de ser posible su realización y así los criterios de operabilidad o inoperabilidad fueron definidos por Haagensen y Stout al considerando los factores por los cuales las pacientes no eran susceptibles de curarse mediante una mastectomía radical (ver cuadro 2).

Cuadro 2. Criterios de Inoperabilidad

1. Extenso edema de la piel de la mama.
2. Nódulos satélites en la piel de la mama.
3. Carcinoma inflamatorio.
4. Nódulo paraesternal o intercostal (MT voluminoso mamarios internos).
5. Metástasis supraclavicular.
6. Edema del brazo.
7. Metástasis a distancia demostrada.
8. Ganglios axilares (>2,5 cm diámetro trasverso o fijo a piel o a estructuras vecinas).

Fuente: Haaguensen CD, Stout AP (11).

El tratamiento del CMLA debe ser abordado multidisciplinariamente pero individualizando cada caso.

Con el desarrollo del tratamiento sistémico en la década de los años setenta y ochenta se estableció la eficacia de la quimioterapia y radioterapia en aumentar la sobrevida libre de enfermedad así como la sobrevida global en los estadios tempranos del cáncer de mama. Esto se extrapoló para el cáncer de mama localmente avanzado con el uso de la quimioterapia de entrada

neoadyuvante, de inducción o primaria a los fines de reducción tumoral y de lograrlo la reseccabilidad así como también al valorar la respuesta obtenida —completa o parcial— programar cirugías más mutilantes (12) (13) (14) (15).

La radioterapia es arma fundamental para el locoregional y se enfoca en tratar la enfermedad sudclínica o macroscópica al lecho tumoral, pudiendo alcanzar de acuerdo a las respuestas obtenidas la conservación de la mama, debiendo valorarse los factores de riesgo y factores moleculares de pronóstico para tomar la decisión quirúrgica de no realizar una mastectomía como tratamiento clásico del CMLA después de tratamiento neoadyuvante (16) (17) (18).

En General las pacientes deben ser subclasificados en operables o inoperables para la decisión de su conducta terapéutica hoy en día la estrategia terapéutica del cáncer de mama localmente avanzado (CMLA) debe plantearse desde un enfoque multidisciplinario para alcanzar dos objetivos fundamentales: 1) mejorar la sobrevida al lograr el control sistemático de la enfermedad utilizando quimioterapia y hormonoterapia o terapia primario 2) Alcanzar el control locoregional mediante la utilización de la cirugía y/o radioterapia (19) (20).

Tratamiento quirúrgico

Tratamiento quirúrgico primario

En pacientes con lesiones T2-N1 con tumor primario menor o igual a 40 mm y tomando en cuenta la relación de tamaño de la mama/tamaño del tumor, se prefiere mastectomía parcial oncológica como tratamiento primario.

En pacientes estadio IIIA, puede indicarse como tratamiento inicial una mastectomía radical modificada, aunque en la mayor parte de los casos se prefiere intentar reducir el tamaño del tumor primario o de las metástasis axilares con quimioterapia primaria.

Localización tumoral pre-tratamiento sistémico primario

Previendo la posibilidad de respuesta completa a la terapia de inducción siempre conviene identificar perfectamente la ubicación exacta de la lesión, para lo cual lo más simple es tatuar en piel los bordes del tumor, algunos autores sugieren colocar con guía por ultrasonido un arpón metálico (21) (22).

Utilidad del ganglio centinela

Originalmente la técnica del ganglio centinela se indicó para tumores de 30 mm o menos, pero en los últimos años si no hay ganglios axilares palpables, algunos grupos plantean la práctica de ganglio centinela en CMLA antes de iniciar quimioterapia, y sostienen que si el ganglio centinela es negativo previo a la QT neoadyuvante puede obviarse la disección axilar (23).

Otros autores practican el ganglio centinela después de la quimioterapia primaria y sostienen que predice el estado de los ganglios axilares cuando se hace la biopsia definitiva (24) (25).

En un meta-análisis de biopsia de ganglio centinela después de quimioterapia preoperatoria, Xing y colaboradores revisan 21 estudios con un total de 1.273 pacientes. Sensibilidad estimada: 88 %. Valor Predictivo Negativo: 90 %. Seguridad: 90 %. Falso Negativo 12 %. Rata de Identificación del GC: 1.142 identificados / 1.273 intentados (90 %). El uso de Radionucleido solo o en combinación con el colorante azul, aumentó la posibilidad de identificar el GC. El GC después de QT. provee información sobre Enfermedad Residual y guía la terapia regional (26).

Papa y colaboradores publicaron en el año 2008 un trabajo de 117 pacientes con CMLA y ganglios clínicamente negativos, a los cuales les practicaron ganglio centinela a un grupo antes y a otros grupos después de la QT neoadyuvante. En el grupo que se practicó el ganglio centinela después de la quimioterapia neoadyuvante la identificación del ganglio centinela fue menor (87 %) que en los grupos que se practicó previamente (98,8 %). En el primer grupo la proporción de falsos negativos fue mayor (15 %) que en los otros grupos (0 %). Concluyen que el tratamiento neoadyuvante disminuye la identificación del GC, posiblemente por fibrosis de la axila, y aumenta el falso negativo debido a la disminución del estadio clínico (27).

En conclusión, la biopsia del ganglio centinela previa a la QT da una evaluación más segura del status de los ganglios axilares al no estar afectados por ningún tratamiento.

Tratamiento quirúrgico post terapia sistémica primaria

La cirugía debe ser realizada en toda paciente con enfermedad técnicamente resecable después de una quimioterapia primaria.

Si no hay respuesta, pero el caso se considera operable se indica mastectomía radical modificada.

Si hay respuesta parcial o completa se plantea cirugía, que puede ser: mastectomía parcial oncológica o mastectomía radical modificada con o sin reconstrucción.

Mastectomía parcial oncológica:

Indicaciones:

- a.- Tumor < 4 cm, 0 2 focos vecinos resecables
- b.- No compromiso de piel o pared torácica
- c.- Relación adecuada tamaño mama / tamaño tumor
- d.- Sin evidencia de ganglios axilares confluentes o fijados (sin N2)
- e.- Sin evidencia de microcalcificaciones difusas en la mamografía.
- f.- Sin evidencia de enfermedades autoinmunes en actividad.
- g.- Deseo de la paciente.

La incisión se practica preferiblemente sobre el tumor para evitar disecciones más o menos extensas para alcanzarlo, se da un margen de 1 a 2 cm de tejido sano alrededor. Cuidadosa hemostasia. Para la identificación radiológica posterior, para el tratamiento radioterápico se recomienda colocar clips metálicos en las paredes de la zona resecada. Disección axilar de los niveles I y II e incluir el nivel III si macroscópicamente se identificaron ganglios voluminosos, múltiples y/o confluentes.

En un estudio publicado en la India, en cáncer reducido con quimioterapia a tumores < o = 5cm. En el espécimen de mastectomía hicieron la simulación de una lumpectomía, con 1 o 2 cm de tejido por fuera del tumor. Tumores mayores de 4 cm tuvieron márgenes positivos 10/13 (77 %). Mayores de 3 cm, márgenes positivos 13/24 (54 %). Tumores de 3 cm. tuvieron márgenes NEGATIVOS 5/6 (83 %). Los tumores de localización retroareolar tuvieron una alta incidencia de tumor residual en el complejo areola-pe-zón (28).

Hay un estudio piloto prospectivo de marcar los márgenes del tumor con marcadores de alambre de plata estériles en CMLA para hacer más segura la resección por escisión amplia. Colocaron por vía subcutánea los marcadores y les administraron QT neoadyuvante. Los márgenes marcados previamente a la QT neoadyuvante, resecados —*in vivo* en la escisión amplia o *ex vivo* en especímenes de mastectomía—, fueron histológicamente negativos en 95 % en el espécimen quirúrgico. Se resecó un margen adicional de la cavidad de la escisión amplia para asegurar la adecuada limpieza y seguridad de la cirugía preservadora, el cual se encontró infiltrado en 35 %. Los autores

concluyen que existe el riesgo de dejar márgenes positivos desconocidos en 35 % de los casos de cáncer localmente avanzado. Sostienen que el método de identificar los márgenes que proponen es seguro, no costoso, práctico y efectivo que puede ayudar a hacer más segura la Cirugía Preservadora en Cáncer Localmente Avanzado (29).

Mastectomía Radical modificada:

Indicaciones:

- a.- Tumor > 4 cm.
- b.- Multicentricidad.
- c.- Presencia de microcalcificaciones difusas en la Mamografía.
- d.- Invasión de piel o pared torácica.
- e.- Relación tamaño mama/tamaño tumor, no adecuada.
- f.- Ganglios axilares confluentes o fijados (N2).
- g.- Deseo de la paciente.

Generalmente se prefiere preservar ambos músculos pectorales —técnica de Madden— con disección de los niveles axilares I y II y eventualmente el nivel III.

Manouras y colaboradores utilizan en la Mastectomía radical modificada con disección axilar, el LIGASURE® —sistema electrotérmico bipolar de cerrar vasos—, afirman que simplifica el procedimiento porque sella eficientemente los vasos linfáticos y hace hemostasia. En comparación con los métodos tradicionales o el bisturí harmónico. Esta técnica reduce el tiempo operatorio, la pérdida de sangre peroperatoria, el volumen y duración del drenaje, y la incidencia de seroma o linfedema (30).

El tratamiento locoregional y la quimio-hormonoterapia en pacientes mayores de 65 años con CMLA es posible y Seguro (31).

Aportes de la cirugía plástica:

Es recomendable que el cirujano plástico sea integrante del equipo quirúrgico en la cirugía preservadora y puede usar incisiones y variantes técnicas para obtener mejor forma de la mama y eventualmente el uso de prótesis o procedimientos estéticos en la mama contralateral si fuera necesario.

Si hubo indicación de mastectomía radical modificada, en lo posible la paciente debe salir de quirófano con sus dos mamas, con una adecuada reconstrucción inmediata, de preferencia con materiales autólogos: recto

anterior del abdomen, dorsal ancho y cuando sea necesario expansores y/o prótesis.

Cuando se indique reconstrucción tardía se recomienda doce a dieciocho meses después de haber concluido la radioterapia.

Tratamiento sistémico primario

Quimioterapia primaria

Es un término referido al uso de quimioterapia citotóxica antes del tratamiento local definitivo, generalmente quirúrgico. También se le llama quimioterapia neoadyuvante, quimioterapia preoperatoria, quimioterapia de inducción y quimioterapia de primera línea. En años recientes ha sido introducido el término terapia sistémica primaria, vocablo más exacto y abarcante porque no solo incluye la quimioterapia neoadyuvante, sino también incluye la hormonoterapia neoadyuvante y la terapia anti-Her2 neoadyuvante. Sus inicios se remontan a la década de los años setenta, con la intención de mejorar el control local y la sobrevida de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado. Desde sus comienzos fueron reportadas altas tasas de respuestas objetivas (60-90 %), impactando significativamente el manejo de la enfermedad avanzada local incluyendo el carcinoma inflamatorio (32) (33).

Cuadro 3. Ventajas potenciales de la quimioterapia neoadyuvante

1. Reducción significativa del volumen tumoral, facilitando la preservación de la mama, incluso en tumores mayores de 5 cm. También puede permitir la realización de una mastectomía en un tumor previamente irreseccable.
2. Permite evaluar la quimiosensibilidad del tumor <i>in vivo</i> , lo cual posibilita el empleo de regímenes terapéuticos alternativos sin resistencia cruzada, si la primera línea de quimioterapia es inefectiva.
3. Podría mejorar la efectividad del tratamiento sistémico al alcanzar la enfermedad micrometastásica en su fase más sensitiva.
4. Puede disminuir la posible estimulación o fuga de células tumorales metastásicas, liberadas durante la escisión del tumor.
5. Puede inhibir los factores estimuladores del crecimiento tumoral producido por la cirugía.

(34)

Las potenciales ventajas de este enfoque terapéutico son ya bien conocidas (ver cuadro 3). Entre las cuales se destacan: 1.- La inducción de una citoreducción tumoral, con la finalidad de facilitar una cirugía conservadora de la mama o practicar una mastectomía en el caso de una mama inoperable. 2.- Definir la quimiosensibilidad del tumor *in vivo*, ofreciendo la posibilidad de un enfoque personalizado del tratamiento quimioterápico (34).

Mientras que también se le han descrito desventajas específicas (ver cuadro 4) a ser consideradas en un enfoque multidisciplinario y siempre individualizando cada caso.

Cuadro 4. Desventajas de la quimioterapia neoadyuvante

1. Dificulta la localización quirúrgica del tumor original cuando el tumor deja de ser palpable.
2. Impide la evaluación del estado real de los ganglios axilares en el período post-quirúrgico.
3. En casos de progresión bajo tratamiento, puede demorar la realización de un tratamiento quirúrgico temprano y eficaz.
4. En caso de una respuesta completa patológica sin una biopsia de tejido previa a la quimioterapia se perderá información biológica relevante de valor pronóstico y predictivo para la paciente.

(32) (33) (34)

Otros aspectos relevantes de la quimioterapia primaria

Un diverso número de regímenes de quimioterapia han sido utilizados con tasas de respuestas totales que varían entre 50-90 %, pero con respuestas completas patológicas de 10-30 %. Los regímenes más activos han demostrado ser aquellos conteniendo antraciclina (doxorubicina o epirubicina), y taxanos (paclitaxel o docetaxel) (32) (33) (34). El número de ciclos de quimioterapia en la mayoría de los estudios han sido de 3-4 antes de cirugía, aunque hay reportes utilizando 6-8 ciclos de quimioterapia neoadyuvante con excelentes resultados. El objetivo más importante de este enfoque terapéutico es la inducción de una respuesta completa patológica, tanto en el tumor mamario como en los ganglios axilares, ya que estos pacientes tienen una significativa mejor sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global. Aquellas pacientes con enfermedad residual en la mama y/o ganglios tienen un incrementado riesgo para recurrencia y muerte, incluso con receptores de estrógenos y progesterona positivos (35) (36).

Sin embargo, un estudio del MD Anderson Cancer Center, reportó que un volumen tumoral residual de menos de un centímetro, llamado enfermedad residual mínima (RCB-I), también ofrece una larga y excelente evolución. La adición de trastuzumab a la quimioterapia para pacientes con cáncer de mama Her-2 sobreexpresado o amplificado incrementa las tasas de respuesta completa patológica desde 20-30 % a un elevado rango de 40-60 % (37) (38) (39).

Los tumores asociados con una mayor tasa de respuesta completa patológica son las variedades triple negativos, el tipo basal, Her-2 sobreexpresado o amplificado, un alto grado nuclear y aquellos con un pequeño volumen tumoral (40).

Aun cuando la quimioterapia neoadyuvante, en los más importantes estudios reportados hasta la fecha, no ha demostrado mejorar la sobrevida global de las pacientes con esta enfermedad, su gran ventaja radica en aumentar las tasas de cirugía conservadora de la mama. Además, de permitir detectar la quimiosensibilidad *in vivo* para guiar la respuesta a la quimioterapia. Por lo tanto, actualmente algunos autores proponen no limitar la neoadyuvancia a los tumores localmente avanzados, sino que por el contrario, toda paciente candidata a quimioterapia adyuvante, también lo es para recibir tratamiento neoadyuvante, puesto que representa un modelo ideal que nos permite conjugar la clínica con la investigación y determinar en el corto plazo, si el abordaje terapéutico es o no realmente eficaz (41).

Terapia endocrina primaria

Durante aproximadamente 30 años la quimioterapia ha sido la herramienta más importante del enfoque neoadyuvante del cáncer de mama, pero en años recientes la terapia endocrina neoadyuvante ha emergido como una atractiva alternativa en mujeres postmenopáusicas con tumores localmente avanzados y receptores hormonales positivos (42) (43).

Un gran número de ensayos randomizados evaluando las posibilidades de los agentes hormonales conocidos —tamoxifeno e inhibidores de aromataza—, en el tratamiento de esta entidad nos ha permitido llegar a importantes conclusiones (44) (45) (46) (47).

La terapia endocrina debería ser considerada como una opción para pacientes post-menopáusicas con grandes tumores operables o irreseccables, y con receptores hormonales positivos.

Los inhibidores de aromatasa —exemestane, letrozole, anastrozol— son la opción en pacientes pre y peri-menopáusicas, así se producen mayores tasas de respuesta y mejores tasas de conversión hacia una cirugía conservadora, comparada con el tamoxifeno.

La duración de la hormonoterapia primaria debiera ser de un mínimo de 3 a 6 meses, puesto que la prolongación del tratamiento mejora la respuesta tumoral. Las tasas de respuesta y conversión a cirugía conservadora de la mama con la terapia endocrina, son similares en pacientes seleccionados, a aquellas obtenidas con la quimioterapia neoadyuvante (48).

La formación de una escara central es un aspecto característico de los tumores que responden a los inhibidores de aromatasa, en forma neoadyuvante. Otra ventaja de este enfoque terapéutico radica en la ausencia de los efectos colaterales producidos por la quimioterapia citotóxica —alopecia, neutropenia, náuseas y vómitos, diarrea, etc.—. Sin embargo, estas pacientes tienen una mayor incidencia de “oleadas de calor”, fatiga, sangrado vaginal y artralgias (49).

Otros estudios han analizado la respuesta a los inhibidores de aromatasa y tamoxifeno en relación con el status Her-2; los datos sugieren que el tamoxifeno es menos efectivo en tumores Her-2 positivos. En el ensayo PO-24, los tumores RE y Her-2 positivos, tuvieron un 88 % de respuesta con letrozole, comparado con 21 % obtenido con tamoxifeno ($P=0.0004$) (50).

Más importante aún son los resultados arrojados por dos estudios utilizando los dos agentes anti-Her-2 conocidos, trastuzumab y lapatinib, asociados a anastrozol y letrozol, respectivamente, en el tratamiento del cáncer de mama metastásico RE y Her-2, positivos (Tandem y EGF-30008). La combinación de ambos agentes permite revertir la conocida resistencia a la terapia endocrina, confirmando la existencia de un punto de cruce común (“Cross-talk”) de las vías de señalización endocrinas y las señales de inducción del receptor Her-2 (51) (52).

No obstante, y como conclusión, algunos autores consideran que la hormonoterapia neoadyuvante constituye una opción segura y eficaz para ser ofrecida a las pacientes que tengan contraindicación médica a la quimioterapia o que opten por no recibirla (ver cuadros 5 y 6).

Cuadro 5. Indicaciones de la terapia endocrina neoadyuvante

1. Pacientes post-menopáusicas con receptores hormonales fuertemente positivos.
2. Pacientes con tumores localmente avanzados irreseccables, con potencial de conversión hacia una mastectomía.
3. Pacientes con grandes tumores operables con potencial de conversión hacia una cirugía conservadora.
4. Pacientes con grandes tumores elegibles para cirugía conservadora, pero cuyo resultado cosmético podría ser mejorado después de una respuesta al tratamiento endocrino.
5. Pacientes con comorbilidades que contraindiquen la quimioterapia citotóxica, por ejemplo: cardiopatías.
6. Pacientes con una expectativa de vida corta.
7. Pacientes que rehúsen la aplicación de quimioterapia antineoplásica.

(51) (52)

Cuadro 6. Factores desfavorables para la indicación de terapia endocrina neoadyuvante

1. Pacientes con tumores operables pero con enfermedad multifocal.
2. Pacientes con cáncer invasivo localizado y gran volumen del componente <i>in situ</i> .
3. Pacientes con ciertos tipos histológicos de tumor: carcinoma lobular invasivo (tiene dificultad de predecir extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico y de evaluar la respuesta). Carcinoma mucinoso (por su alto componente mucinoso la respuesta no es evidente en términos de reducción significativa del tumor).

(51) (52)

Después de cada ciclo de quimioterapia debe practicarse una evaluación clínica y al tercero o cuarto ciclo determinar la respuesta del tumor mediante evaluación clínica, mamografía, ecosonograma mamario y resonancia magnética con gadolinio en los casos en los cuales se haya practicado previamente.

En un estudio realizado en la Universidad de California en Los Ángeles publicado en el año 2009, Prati y colaboradores concluyen que la resonancia magnética es el estudio de imagen más seguro en condiciones basales para

tumores T3/T4 y el examen físico se correlaciona mejor con la patología después de la QT primaria.

El PET y el examen físico predicen correctamente los ganglios axilares positivos, pero no los ganglios negativos (53).

En cuanto a la medicina nuclear las técnicas con radionúclidos son útiles para monitorizar la respuesta del tumor a quimioterapia neoadyuvante y que una baja captación de ^{99m}Tc-sestamibi antes de quimioterapia neoadyuvante en el CMLA se correlaciona directamente a quimio resistencia (54) (55).

Criterios para expresar el grado de respuesta al tratamiento sistémico primario

- Progresión de la enfermedad: el tamaño del tumor ha tenido un aumento > 20 %.
- No respuesta (enfermedad estable): el tumor mantiene el mismo tamaño, disminuyó menos del 50 %, o ha aumentado hasta 20 %.
- Respuesta parcial: el tumor disminuyó en 50 % o más.
- Respuesta completa: el tumor en mama y axila desapareció tanto en el aspecto clínico como imagenológico.

Correlación de Imágenes de estudios pre y post-QT neoadyuvante.

- Deben revisarse y evaluarse los estudios de imágenes pre y post QT.
- Si no hay respuesta y se considera inoperable: se indica radioterapia.
- Nueva evaluación después de la radioterapia y plantear las opciones de cirugía o nueva quimioterapia si no se hizo operable (53) (56).

Quimioterapia adyuvante después de quimioterapia primaria y cirugía

La administración de quimioterapia adyuvante en pacientes previamente tratadas con quimioterapia y cirugía ha sido controversial. Muchos médicos oncólogos prefieren la utilización de quimioterapia adicional en el grupo de pacientes con enfermedad residual, después de quimioterapia neoadyuvante, sobre todo si se trata de poblaciones de alto riesgo. Sin embargo, las ventajas de este enfoque terapéutico no han sido categóricamente demostradas.

El estudio NSABP-B27, el más grande ensayo aleatorizado, evaluando la neoadyuvancia versus adyuvancia, comparó: 1.- AC x 4, seguido de docetaxel x 4, seguido de cirugía, versus, 2.- AC x 4, seguido de cirugía, versus, 3.- AC x 4, seguido de cirugía, más 4 ciclos de docetaxel adyuvante; las pacientes tratadas en el grupo 1, AC seguido docetaxel neoadyuvante

y cirugía, mostraron una mayor tasa de respuesta completa patológica en comparación a los otros dos brazos con sólo AC neoadyuvante (26 % versus 12,9 % versus 14,5%, respectivamente), y disminución de 17 % de la tasa de recurrencias en comparación con AC x 4 (P=0,04). En cambio, no hubo un aumento significativo de la sobrevida global a 5 años a favor de cualquiera de los 3 grupos estudiados (AC + docetaxel= 82 % / P=0,57; AC + cirugía = 81,3%; y AC + cirugía + docetaxel= 79,6 % / P=0,53). Conviene resaltar que el brazo 3 (AC+cirugía+docetaxel), mostró una disminución de 9 % en la tasa de recurrencia, en comparación con 15 % para el brazo 1 (AC+doce-taxel+cirugía), es decir, sin quimioterapia adyuvante (P=0,08) (48).

Este hecho muestra la importancia de evitar la “técnica del sándwich”, en la cual la quimioterapia neoadyuvante es interrumpida con el fin de realizar la cirugía, completándose el tratamiento quimioterápico después de este procedimiento.

En conclusión, los datos disponibles sugieren que hay un beneficio mínimo, si es que lo hay, resultante de administrar quimioterapia después de la cirugía, en pacientes con enfermedad residual de alto riesgo, luego de 6 o más ciclos de quimioterapia basada en: antraciclinas, taxanos y ciclofosfamida (48).

Tumor inoperable

Para Shenkier T y colaboradores en su guía de Tratamiento del Comité de Cáncer de Vancouver. Tumores Inoperables (IIIB y IIIC) o Carcinoma Inflamatorio: QT primaria FAC o FEC por 4 a 6 ciclos hasta Plateau de respuesta. IIIB que responden: cirugía definitiva y radioterapia locoregional. IIIC que responden: individualizar. Cuando han tenido respuesta con menos de 6 ciclos quimioterapia adyuvante adicional. Los que no respondieron a QT primaria pueden tratarse con Taxanos o Radioterapia seguida de mastectomía radical modificada. Si después de QT primaria se mantienen inoperables deben recibir radioterapia locoregional y cirugía subsecuente si es posible. Tamoxifen por 5 años en pre y post-menopáusicas RE + (57).

Radioterapia

La radioterapia en el cáncer de mama avanzado comenzó desde los inicios de la aplicación terapéutica de las radiaciones ionizantes a finales del siglo XIX, siempre buscando hacer operables lesiones extensas portadoras de los signos de Haagensen y Stout (11).

Son clásicos los trabajos en 1930 de Baclesse en tumores inoperables y los tratamientos pioneros de Keynes (1937) implantando agujas en pacientes con cáncer de mama avanzado.

En general podemos decir que esta entidad oncológica comprende a las pacientes que desde el inicio van a un procedimiento quirúrgico, el cual generalmente es una mastectomía radical modificada y aquellas que por el compromiso local, excluyen de entrada una conducta quirúrgica y requieren de procedimientos iniciales de tipo tratamiento sistémico primario, con quimioterapia o de tratamientos preoperatorios con radioterapia (58) (59).

Radioterapia en estadio III

Las pacientes deben ser subclasificadas en operables e inoperables según los criterios de inoperabilidad y los signos de Haagensen y Stout.

Todos los pacientes clasificados en este estadio deben recibir radioterapia postoperatoria dentro del lapso de 12 a 16 semanas postcirugía independientemente de la respuesta que hayan obtenido al tratamiento sistémico primario (11) (58) (59) (60).

En pacientes operables mastectomizadas

El tratamiento clásico en planificación 2D o 3D incluye como volumen a tratar, la pared costal y la fosa supraclavicular —si hay compromiso ganglionar—; se indica radioterapia a pared costal por campos tangenciales opuestos, utilizando energías de fotones de cobalto 60 o de 4-6Mev, en fracciones de 180-200cGy/día hasta completar dosis de 4500cGy-5040cGy, en 25 a 28 sesiones durante 4,5 a 5 semanas.

Así mismo debe considerarse la completa delimitación del volumen tumoral y la protección de los órganos a riesgo como pulmón, corazón etc.

La irradiación de la fosa supraclavicular se considerará en todos los casos si hay infiltración ganglionar presente; se trata por un campo anterior directo angulado 10° para excluir medula espinal, y la dosis recomendada es de 180cGy día hasta llegar a 5.040cGy (dosis piel) o 4.500cGy a 3 cm de profundidad.

Se utilizan bolus colocados sobre la pared costal a partir de la segunda mitad del tratamiento con el fin de mejorar la dosis a nivel de la piel.

Dosis de refuerzo o Boost a la cicatriz de 1.000cGy disminuye la recidiva local en pacientes clasificados como T3 o T4 con márgenes estrechos (<1cm) y presencia de ganglios positivos (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67).

Hoy en día se ha empleado el esquema de hipofraccionamiento —administración de alta dosis/fracción en un menor número de sesiones— en el cáncer de mama localmente avanzado con administración de dosis al lecho tumoral (Boost) integrado lo cual se ha extrapolado de la Radioterapia de estadios tempranos (67).

En pacientes con mastectomía y reconstrucción inmediata

La reconstrucción inmediata ha sido motivo de controversias por cuanto a la incidencia de complicaciones al recibir radioterapia, pero es claro que todos los pacientes con cáncer de mama avanzado deben recibir radioterapia externa a la pared costal y a las áreas de drenaje linfático. La técnica a utilizar en el caso de mastectomía con reconstrucción con colgajo y preservación de piel no habiendo un consenso establecido, se recomienda que la piel deba ser incluida en el campo de tratamiento con exclusión del colgajo y reducción del área pulmonar a los 4.000cGy para completar dosis de 4500 a 5.040cGy en fracciones de 180cGy/día. Numerosas series han demostrado la buena tolerancia a la radioterapia posmastectomías radicales con reconstrucción inmediata mediante técnicas de colgajo que no utilicen prótesis o implantes debido a que estos pueden presentar contractura de la capsula y/o dolor que conlleve a la remoción del implante.

Si en la reconstrucción se colocan implantes mamarios hay que instruir a la paciente en el cuidado diario de masajes circulares y en el plan de tratamiento la exclusión de la prótesis y el colgajo a los 4.000cGy (68) (69) (70) (71).

En pacientes operables con respuesta adecuada al tratamiento sistémico primario a las cuales se les realiza cirugía preservadora

Las técnicas de irradiación utilizadas en estas pacientes son las mismas que las recomendadas en el tratamiento de las pacientes con estadios I y II con mastectomía parcial oncológica.

La mama debe irradiarse por campos tangenciales opuestos a razón de 180cGy/día para un total de 4.500-5.040cGy, con una dosis adicional o

boost al lecho tumoral de 1.000-1.400cGy, según sean los factores de riesgo: edad —pacientes más jóvenes mayor dosis adicional al lecho tumoral—; márgenes positivos o margen estrecho (72) (73).

Radioterapia en pacientes inoperables

Existe un subgrupo de pacientes que no pueden ser sometidas al tratamiento quirúrgico de inicio debido al tamaño y características infiltrativas del tumor, progresión de la enfermedad bajo tratamiento sistémico o por alguna contraindicación médica, en las cuales la radioterapia constituye una herramienta terapéutica (ver figura 1).



Figura 1.

La técnica radiante debe incluir toda la mama y áreas aferentes ganglionares comprometidas hasta dosis de 4.500-5.040cGy, evolución de respuesta y resecabilidad y de acuerdo a esto plantear reducción al volumen tumoral para completar 6.000-CGy (ver figura 2)

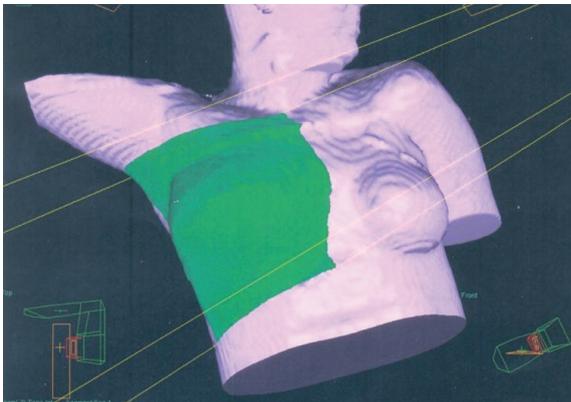


Figura 2.

Consideraciones especiales del tratamiento radiante

Radioterapia a la cadena mamaria interna:

Se indica si es clínica o patológicamente positiva y su campo de tratamiento, debe ser localizado por tomografía.

Irradiación de otras áreas ganglionares:

En el estadio III C se debe considerar dosis adicional a la fosa supraclavicular de 1.000-1.500cGy.

Radioterapia en recidiva local Post-mastectomía:

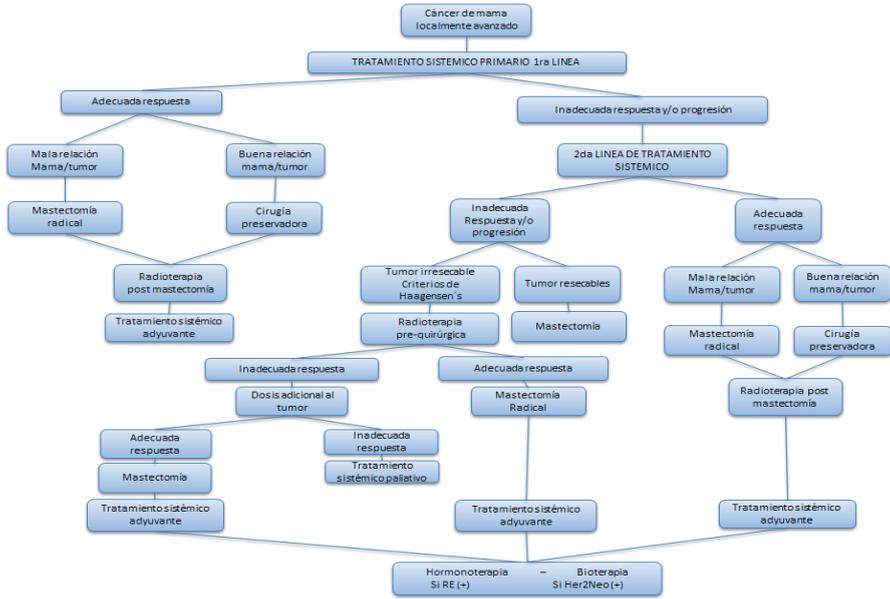
Aquí se incluye una gran variedad de entidades que van desde pacientes con tratamiento inicial inadecuado, tumor biológicamente muy agresivo, presencia de nódulo en pared torácica a largo intervalo de la enfermedad primaria, pacientes con extensa recidiva y compromiso inflamatorio de toda la pared torácica. En estos pacientes el tratamiento debe ser con intento curativo de inicio y no como paliativo si no se les ha demostrado enfermedad visceral.

Debe utilizarse un enfoque multidisciplinario —escisión tumoral, radioterapia curativa y quimioterapia sistémica— como tratamiento ideal. La irradiación a la pared costal después de mastectomía debe realizarse mediante campos tangenciales con una dosis de 5.040cGy en 28 fracciones con uso de Bolus en parte del tratamiento (74) (75) (76) (77) (78) (79).

En conclusión

El tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado hoy en día se debe abordar desde un enfoque multidisciplinario y considerando que sobre él inciden distintos factores como lo son la inmunohistoquímica, estudios genéticos, oncología molecular y biomarcadores tumorales, hace necesario tratamientos individualizados para cada paciente, de este modo debemos siempre tener a la mano un protocolo para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado que englobe todas las alternativas terapéuticas según sean las entidades patológicas a tratar (ver figura 3) (80).

Flujograma Terapéutico Multidisciplinario
 Unidad de Patología Mamaria
 Hospital Universitario de Caracas



Bibliografía

1. AJCC. AJCC cancer staging manual. 7th ed. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, editors. New York: Springer Verlag; 2009.
2. American Cancer Society. Breast Cancer Facts and Figures 2005-2006 Atlanta: American Cancer Society; 2006.
3. Aurier P, Boniol M, Middleton R, al e. Advanced breast Cáncer incidence following population-based mammographic screening. Ann Oncol. 2001; 22: p. 172-635.
4. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN). [Online]. Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf.
5. The Pan-American Health Organization (PAHO). The World Health Organization (WHO) Mortaliad Database..
6. Capote N L. Ministerio del Poder Popular para la salud. Estadísticas de Cáncer del 2012. 2012..

7. Kopans D. Imaging Analysis of Breast Harris J, Lippman M, Morrow M, editors. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
8. Urdaneta S, Arcia F. Ultrasonido de la Glándula Mamaria. In Avances en Mastología. 2nd ed. Caracas: Cromotip Caracas; 1996. p. 127-136.
9. Serna J, al e. Tomografía por Emisión de Positrones/ Tomografía Computada en Tumores Mamarios. Acta Medica Grupo Ángeles. 2016 octubre-diciembre; 1(1): p. 13-21.
10. Botsikas D, al e. What is the diagnostic performance of 18-FDG-PET/MR compared to PET/CT for the N- and M- staging of breast cancer? Eur Radiol. 2018 septiembre 28;: p. Doi: 10.1007 / s00330-018-5720-8.
11. Haagensen CD. Diseases of the Breast. 2nd ed. Diseases of the Breast: W. B. Saunders; 1971.
12. Hortobagyi GN, Blumenschein GR, Spanos W, al e. Multimodal treatment of locally advanced breast cancer. Cancer. 1983; 51: p. 763-768.
13. Shen J, Valero V, Buchholz TA, Singletary SE, Ames FC, Ross MI, et al. Effective local control and long-term survival in patients with T4 locally advanced breast Cancer treated with breast conservstion therapy. Ann Surg Oncol. 2004; 11(9): p. 854-860.
14. Hortobagyi GN. Treatment of Locally Advanced and Inflammatory Breast Cancer. In Harris J, Lippman M, Morrow M, Hellman S, editors. Diseases of The Breast. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1996. p. 585-600.
15. Deo SV, Bhutani M, Shukla NK, Raina V, Rath GK, Purkayasth J. Randomized trial comparing neo-adjuvant versus adjuvant chemotherapy in operable locally advanced Brest Cancer (T4b N0-2 M0). J Surg Oncol. 2003; 84: p. 192-197.
16. Bates T, Williams NJ, Bendall E, Bassett EE, Coltart RS. Primary chemo radiotherapy in the treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer. Breast. 2012; 21(3): p. 330-335.
17. Halperin EA, Pérez ,CA, Brady LW. Cáncer de Mama: Localmente avanzado y enfermedad recurrente, la radiación despúes de la matestomía, y las terapias sistématicas. In Pérez y Principios de Brady y Práctica de Oncología Radioterápica. Philadelphia: Lippincott Williams & Wikins; 2008. p. 1292-1317.

18. Rebolledo M, Rodriguez I. OTT s. Radioterapia en Cáncer de Mama. In Hernandez Muñoz E, editor. *Cáncer de Mama*. Caracas: McGraw-Hill Interamericana de Venezuela, S.A; 1998. p. 309-328.
19. Huang E, al e. Locoregional treatment outcomes for inoperable anthracycline-resistant breast Cáncer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2002; 53: p. 1225-1233.
20. Rebolledo M, Bittar M, Candallo R. Sociedad Venezolana de Mastología. Reunión de Consenso. Actualización de estadios I.II.III y IV del Cáncer de Mama; 2012.
21. Edeiken BS, Fornage BD, Bedi BG. US-guided implantation of metallic markers for permanent localization of the tumor bed in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *Radiology*. 1999; 213: p. 895-900.
22. Alonso P, Ortega E, Garijo F. *Acta Radiol*. 2002 January; 43(1): p. 29-33.
23. Schrenk P, Tausch C, Wayand W. Lymphatic mapping in patients with primary or recurrent breast cancer following previous axillary surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2008 August; 34(8): p. 851-856.
24. Breslin TM, Cohen L, Sahin A, Fleming JB, Kuerer HM, al e. Sentinel lymph node biopsy is accurate after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2000 October 15; 18(20): p. 3480-3486.
25. Haid A, Tausch C, Lang A, Lutz J, Fritzsche H, al e. Is sentinel lymph node biopsy reliable and indicated after preoperative chemotherapy in patients with breast carcinoma? *Cancer*. 2001 September 1; 92(5): p. 1080-1084.
26. Xing Y, Foy M, al e. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *British Journal of Surgery*. 2006; 93: p. 403-406.
27. Papa MZ, Zippel D, Kaufman B, Shimon-Paluch S, al e. Timing of sentinel lymph node biopsy in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Surg Oncol*. 2008; 98(6): p. 403-406.
28. Viswambharan JK, Kadambari D, Iyengar KR, Srinivasan K. Feasibility of breast conservation surgery in locally advanced breast cancer downstaged by neoadjuvant chemotherapy: a study in mastectomy specimens using simulation lumpectomy. *Indian J. Cancer*. 2005; 42(1): p. 38-44.

29. Aggarwal V, Aggarwal G, Lal P, Knshnani N, al e. Feasibility study of safe breast conservation in large and locally advanced cancers with use of radiopaque markers to mark pre-neoadjuvant chemotherapy tumor margins. *World Journal Surg.* 2008; 32(12): p. 2562-2569.
30. Manouras A, Markogiannaki H, Genetzakis M, Filippakis GM, Lagou-dianakis EE, Kafiri G, et al. Modified radical mastectomy with axillary dissection using the electrothermal bipolar vessel sealing system. *Arch Surg.* 2008; 143(6): p. 575-580.
31. Bild E, Musat E, Hopulele D, Ghiorghiu S. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2001 January-March; 105(1): p. 55-61.
32. Hortobagyi GN, Singletary SE, Strom EA. Locally advanced breast cancer. In Harris JR, Lippman MC, Morrow M, al e, editors. *Diseases of the Breast.* 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 951-969.
33. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, et a. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol.* 2006; 24: p. 1940-1949.
34. Buzdar AU. Preoperative chemotherapy treatment of breast cancer. A review. *Cancer.* 2007; 110: p. 2394-2407.
35. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et a. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999; 17: p. 460-469.
36. Hennessy BT, Hortobagyi GN, Rouzier R, et a. Outcome after pathologic complete eradication of cytologically proven breast cancer axillary nodemetastases following primary chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23: p. 9304-9311.
37. Symmans WS, Peintinger F, Hatzis C, et a. Measurement of residual breast cancer burden to predict survival after neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2007; 25: p. 4414-4422.
38. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et a. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23: p. 3676-3685.

39. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer: Primary efficacy analysis of the NOAH trial. *Cancer Res Breast Cancer Symp.* 2008; 31.
40. Von Minckwitz G, Kaufmann M, Kümmel S, et al. Integrated meta-analysis on 6634 patients with early breast cancer receiving neoadjuvant anthracycline-taxane_/- trastuzumab containing chemotherapy. *Cancer Res Breast Cancer Symp.* 2008; 79.
41. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2001; 30: p. 96-102.
42. Perloff M, Lesnick GJ. Chemotherapy before and after mastectomy in stage III breast cancer. *Arch Surg.* 1982; 117(7): p. 879-881.
43. Schick P, Goodstein J, Moor J, et al. Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer. *J Surg Oncol.* 1983; 22(4): p. 278-282.
44. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: A randomized double-doubleblind. *Ann Oncol.* 2001; 12: p. 1527-1532.
45. Smith I, Dowsett M, Ebbs SR, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: The immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol.* 2005; 23(22): p. 5108-5116.
46. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, et al. Comparison of Anastrozole versus Tamoxifen as Preoperative Therapy in Postmenopausal Women with Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: The Pre- Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) Trial. *Cancer.* 2006; 10: p. 2095-2103.
47. Smith I. Anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy for oestrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women: Combined analysis of the IMPACT and PROACT trials. In 4th European Breast Cancer Conference; 2004; Hamburg.

48. Bear HD, Anderson S, Smith RE, et al. A randomized trial comparing preoperative doxorubicin/cyclophosphamide (AC) to preop AC followed by docetaxel (T) and to preop AC followed by postoperative T in patients with operable carcinoma of the breast: Results of NSABP B-27. *Breast Cancer Res Treat.* 2004; 88(1): p. S16.
49. Veronesi U, Bonadonna G, Zurrada S, et al. Conservation surgery after primary chemotherapy in large carcinomas of the breast. *Ann Surg.* 1995; 222(5): p. 612-618.
50. Ellis MJ, Coop A, Singh B, et al. Letrozole is more effective neoadjuvant endocrine therapy than tamoxifen for ErbB-1- and/or ErbB- 2-positive, estrogen receptor-positive primary breast cancer: Evidence from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol.* 2001; 19(18): p. 3808-3816.
51. Johnston S, Pegram M, Press M, et al. Lapatinib combined with letrozole vs. letrozole alone for front line postmenopausal hormone receptor positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC): first results from the EGF30008 trial. Abstract. In 31st Annual CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium; 2008; San Antonio. p. Abstract #46.
52. Kaufman B. Trastuzumab Plus Anastrozole Versus Anastrozole Alone for the Treatment of Postmenopausal Women With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive, Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III TANDEM Study. In 31st Congress of the European Society for Medical Oncology; 2006; Istanbul.
53. Prati R, Minami CA, Gornbein JA, et al. Accuracy of clinical evaluation of locally advanced breast cancer in patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Cancer.* 2009; 115(6): p. 1194-2002.
54. Tiling R, Linke R, Untch M. 18F-FDG PET and 99mTc-sestamibi scintimammography for monitoring breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: A comparative study. *Eur J Nucl Med.* 2001; 28: p. 711-720.
55. Cayre A, Cachin F, Maublant J. Single static view 99mTc-sestamibi scintimammography predicts response to neoadjuvant chemotherapy and is related to MDR expression. *Int J Oncol.* 2002; 20: p. 1049-1055.
56. Rebolledo M, Arcia R, Guedes N. Protocolo de Cancer de mama localmente avanzado de la unidad de Patologia Mamaria del Hospital Universitario de Caracas. 2008..

57. Shenkier T, Weir L, et al. Clinical practice guidelines for the care of the breast cancer: 15. Treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ*. 2004 March; 170(6): p. 983-994.
58. Rebolledo M. Tratamiento del carcinoma mamario precoz. Una revisión del tema. In Hernández G, editor. *Avances en Mastología*. Caracas: Cromotip; 1996.
59. González M, et al. Cáncer de Mama. In Calvo F, et al. *Oncología Radio-terápica*. Madrid: ARÁN ediciones; 2010. p. 718-778.
60. Harris JR, et al. Consensus statement on postmastectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999; 44: p. 989-990.
61. Rebolledo M, Rodríguez I, Aguilera M. Radioterapia en Cancer de Mama. In Hernandez M, Bernardello E, Pinotti JA, Barros AC. *Cancer de Mama*. 2nd ed. Caracas: McGraw Hill; 2007. p. 385-410.
62. Urdaneta N, Vera A, Peschel R, Wilson LD. *Radioterapia Oncológica Enfoque Multidisciplinario*. 2nd ed.; 2009.
63. Buchholtz and Strom E. The Breast Oncology. Radiation-Technique-Results. In Cox J, Kiam K, editors. *Radiation*. 9th ed. Philadelphia; 2010.
64. Chen A, Park C, Bevan A, Margolis L. Breast Cancer. In Hansen E, Roach M, editors. *Handbook of Evidence-based Radiation Oncology*. New York: Springer; 2007. p. 1982-2006.
65. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, et al. Long Term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2010; 362: p. 513-520.
66. Bertelink H. Post Mastectomy Radiotherapy Recommended Standards. *Ann Oncol*. 2000; 11(3): p. 7.
67. Takuma N, et al. Modified Simultaneous Integrated Boost Radiotherapy for Unresectable locally advanced Breast Cancer: Preliminary Results of a Prospective Clinical trial. *Clin Breast Cancer*. 2015 April; 15(2): p. 161-167.
68. Evans G, Schusterman M, Krollsetal. Reconstruction and the radiated breast: Is there a role for implant? *Plast. Reconstruction surg*. 1995; 96: p. 111-115.
69. Kuske R, Schuyster R, Klein E. Radiotherapy and breast reconstruction: clinical results and dosimetry. *Int J Radiat Oncol, Biol. Phys*. 1991; 21: p. 339-346.

70. Recht A. Radiotherapy and Management of the Axilla in Early Breast Cancer. *Br. J. Surg.* 1995; 82: p. 421.
71. National Institutes of Health Consensus. Development Conference Statement Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst Mong.* 2001.
72. Rause J, De La Loude O, Bertenauld F. A Phase III Randomized Trials Comparing Adjuvant Concomited Chemotherapy Versus Standard Chemotherapy Followed By Radiotherapy in Operable Node-Positive Breast Cancer, Final Results. *J. Clin Oncol.* 2006; 64: p. 1072.
73. Arriagada R, Le MG. Adjuvant Radiotherapy in Breast Cancer-The Treatment of Lymph Node Areas. *Acta Oncol.* 2000; 39: p. 295.
74. Overgard M, Nielsen HM, Overgard J. Is The Benefit of Post Mastectomy Irradiation Limited to Patients With Four or More Positive Nodes, As Recommended in International Consensus Report? A Subgroup Analysis of the DBCG 0268 Randomized Trial. *Radiother Oncol.* 2007; 82: p. 247.
75. Huang EH, Tucker SL, Strom EA, et a. Postmastectomy radiation improves local-regional control and survival for selected patients with locally advanced breast cancer treated with noadjuvant Chemotherapy and mastectomy. *J. Clin Oncol.* 2004; 22: p. 4691-4699.
76. Recht A, Edge SB. Evidence-Based Indications For Post Mastectomy Irradiation. *Surg Clin North Am.* 2003; 83-995.
77. Moran M, Hafty B. Radiation Techniques and Toxicities for Locally Advanced Breast Cancer. *Sem Radiat Oncol.* 2009; 19: p. 2004-2255.
78. Jagsi R, Phil D, Pierce L. Post Mastectomy Radiation Therapy For Patients Locally Advanced Breast Cancer. *Sem Radiat Oncol.* 2009; 19: p. 236-243.
79. Smith B, Benizen S, Correa C, et a. Fractionation for Whole breast irradiation: An American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-based guideline. *Int J. Radiation Oncology Biol.Phys.* 2010; 44: p. 1-10.
80. Caracas UdPMdHUd. Flujograma Terapéutico de la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Universitario de Caracas..

CAPÍTULO XXXII
TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA

GABRIEL ROMERO MARCIALES

En el tratamiento quirúrgico del cáncer de mama es obligatorio mencionar la evolución histórica de la misma, y quizá pudiéramos dividirla en una etapa pre y otro post halstedniana, cuando cambia en forma radical la evolución y el tratamiento del cáncer de mama. Desde 1894, cuando William Halsted introdujo la mastectomía radical, como un procedimiento quirúrgico definitivo para el tratamiento del cáncer de mama (1), importantes avances se han hecho en el tratamiento local del cáncer de mama. Para entender el tratamiento quirúrgico de esta enfermedad es importante conocer su evolución. La mastectomía radical reportada por el Dr. W. Halsted consistía en la resección en bloque de todo el tejido mamario incluyendo la piel sobre la mama, los músculos pectorales mayor, menor y todos los ganglios linfáticos del drenaje linfático mamario a la axila. Es de referencia obligatoria mencionar al Dr. Willy Meyer, quien publicó su procedimiento diez días más tarde (2). Estos dos cirujanos marcaron historia a partir de entonces en el tratamiento del cáncer de mama.

La tendencia quirúrgica para esta etapa era la radicalidad local, por la teoría Halstedniana, los protagonistas de los procedimientos extendidos fueron el Dr. Sampson Handley (1920) y su hijo R.S. Handley (1947). Este tipo de procedimiento radical era lógico para aquellos tiempos ya que la mayoría de las mujeres consultaban con enfermedad localmente avanzada.

En 1948, el Dr. Patey y el Dr. Dyson publicaron su modificación a la mastectomía radical (3), procedimiento con menor morbilidad. En este procedimiento, conocido como mastectomía radical modificada Patey, se preservaba el músculo pectoral mayor y se practicaba resección del pectoral menor.

Hay que mencionar al Dr. Jerome Urban, quien desde el Hospital Memorial Sloan Kettering de Nueva York venía aconsejando y realizando la mastectomía radical ampliada 1951 (4), pero sin ofrecer mejor beneficio o sobrevida al procedimiento tradicional de la mastectomía radical Halsted. Posteriormente, en 1963 el Dr. Auchincloss (5) y el Dr. J. L. Madden en

1964 introducen igualmente otra modificación a la técnica, donde se dejaban intactos los músculos pectorales y la disección axilar era de los dos tercios inferiores con la consiguiente reducción del linfedema del brazo. Este procedimiento hoy en día es el más usado por los cirujanos cuando hay que hacer una mastectomía radical.

Desde 1968 los procedimientos quirúrgicos para el tratamiento del cáncer de mama se han hecho menos extensos o agresivos localmente. Con el desarrollo de la cirugía preservadora de la mama y la radioterapia se ha logrado demostrar el beneficio de esta forma de tratamiento, demostrado en una gran cantidad de estudios prospectivos y randomizados o aleatorizados.

Son los estudios de los doctores B. Fisher y U. Veronesi y otros, que muestran definitivamente que la sobrevida con la mastectomía radical versus la cirugía preservadora más la radioterapia eran equivalentes y comienza una serie de estudios que demuestran la importancia y beneficio de la cirugía preservadora sin alterar la sobrevida global.

Es muy importante conocer la metodología, la evolución y el progreso del tratamiento del cáncer de mama. Desde 1968 el Dr. Umberto Veronesi del Instituto de Tumores de Milán, Italia, propuso el estudio de la cirugía preservadora de la mama para lesiones pequeñas iniciándose el conocido estudio Milán I en 1973; por otro lado, y de manera simultánea, se comenzó una serie de estudios prospectivos realizados por el “National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project”, conocidos como N.S.A.B.P. desde los Estados Unidos dirigidos por el Dr. Bernard Fisher. Desde 1970, este grupo de investigación ha realizado al menos siete estudios prospectivos randomizados comparando la estrategia de conservación mamaria con la mastectomía radical o modificada, Hasta la fecha, ninguno de los siete estudios ha demostrado beneficio en la sobrevida con los procedimientos radicales.

El estudio Milan I (1973-1980), que incluyó 701 pacientes, comparó dos grupos similares de pacientes con cáncer de mama con tamaño de hasta 2 centímetros de diámetro. A un grupo se le realizó mastectomía radical clásica Halsted y al otro grupo se le realizó una nueva intervención llamada QUART que consistía en una resección local amplia con margen de aproximadamente 2 a 3 cm del tumor incluyendo piel y fascia muscular o cuadrantectomía más disección axilar y radioterapia a la mama remanente que fue dada entre la 3 a 6 semanas del post operatorio a una dosis de 5.000 cGy y en 5 semanas con un refuerzo conocido como Boost de 1.000 cGy al lecho tumoral. A las pacientes con ganglios positivos se les dio quimioterapia

adyuvante bajo el esquema de Ciclofosfamida, Methotrexate y 5 Fluorouracil (CMF).

La sobrevida a 10 y 13 años no demostró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, la sobrevida libre de enfermedad fue comparable. Sin embargo, hubo mayor número de recurrencias locales en el grupo QUART —trece pacientes comparados con siete en el grupo Halsted—. Igual resultado se obtuvo en otro grupo que no entró al estudio anterior de 1.232 pacientes que se les realizó QUART, tratados en el instituto durante el mismo periodo, donde la recurrencia local fue del 5,2 %. Nuevos primarios en otro cuadrante 1,4 %, a los diez años las probabilidades de recurrencia local más los nuevos primarios fue del 7 %.

Lo importante de este estudio es que con los años se demostró la efectividad del tratamiento conservador del cáncer de mama en tumores pequeños. Los datos obtenidos fueron favorables, donde se obtuvo la misma sobrevida en los dos grupos y, por otro lado, la recurrencia local no influyó en la aparición de metástasis a distancia.

El siguiente paso sería demostrar qué tan conservadora podía ser la resección local sin afectar en forma inaceptable la recurrencia local. Para ello se diseñó el estudio Milán II (1985-1987) en el cual se tomaron 708 pacientes con tumor hasta 2,5 cm de diámetro, se dividieron en dos grupos aleatorios, un grupo fue tratado bajo el diseño QUART y al otro grupo se le realizó una tumorectomía —mastectomía parcial sin piel y márgenes mas estrechos— más disección axilar seguido de Radioterapia, grupo que fue llamado TART.

Aunque la sobrevida global no fue diferente en los dos grupos así como la incidencia de metástasis a distancia, el número de recurrencias locales después de cinco años fue más del doble en el grupo TART, lo cual no es sorprendente por la posibilidad de dejar células malignas al momento de la cirugía, demostrado por Holland (6) (7), relacionado con la extensión de la resección quirúrgica —59 % vs 17 % con margen de resección a 1 cm y a 3 cm— y de esas un 25 % radioresistentes. Vale destacar que la incidencia de recurrencia local fue más alta en pacientes con un componente intraductal extenso a las que se les practicó tumorectomía, comparado con la cuadrantectomía. Con esto se demuestra la importancia de la extensión quirúrgica local.

Después de estos dos trabajos, se evidenció que la cirugía local amplía más la radioterapia era un buen tratamiento para lesiones pequeñas, pero ¿eran necesarios ambos tratamientos? Para contestar esta pregunta se inició

el trabajo de investigación Milan III, en este se escogieron 500 pacientes aleatorios en dos grupos: a ambos grupos se les realizó el mismo tipo de cirugía —cuadrantectomía más disección axilar—, siendo la diferencia que al grupo llamado QUART se dio radioterapia y el otro llamado QUAD no se dio radioterapia.

Después de tres años, la aparición de metástasis a distancia no fue afectada por el tipo de tratamiento, pero el número de recurrencias locales fue muy superior al grupo que no se dio radioterapia —alrededor de 20 % a los 6 años—. El seguimiento a doce años mostró una recurrencia ipsilateral del 85 %. Hay que señalar que en el grupo mayor a los 55 años la diferencia de recurrencia local entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa, esto pareciera indicar que después de los 55 años la radioterapia eventualmente pudiera ser omitida; sin embargo, estadísticamente no es recomendable.

Por todas estas razones, una adecuada resección local amplia con buenos márgenes de resección en lugar de una resección local con márgenes estrechos es fundamental; sin embargo, desde el punto de vista cosmético el resultado es más comprometedor con este tipo de resección amplia, pero es importante lograr un índice de recurrencia bajo, lo que significa a su vez una baja frecuencia de mastectomías de rescate.

Por el lado norteamericano, en los estudios NSABP B-04 (1971) (8) después de veinticinco años de seguimiento se continúa demostrando que el resultado a largo plazo entre la mastectomía radical vs mastectomía total + radioterapia ganglionar, tanto en ganglios negativos como ganglios positivos, ha validado los resultados iniciales sin ventaja significativa en términos de sobrevida para la mastectomía radical, estos resultados iniciales del B-04 sirvieron de base para la conducción un nuevo estudio NSABP B-06, diseñado para evaluar procedimientos menos radicales para el tratamiento del cáncer de mama en etapas tempranas.

En el estudio B-06 (1973) 1.851 mujeres con cáncer de mama de hasta 4 cm de diámetro N0 o N1 ganglionar, divididas en tres grupos aleatorios a las cuales se les practicó una mastectomía radical modificada o mastectomía parcial —tumorectomía— con disección axilar mas radioterapia o mastectomía parcial con disección axilar pero sin radioterapia adyuvante. Para la cirugía conservadora los márgenes quirúrgicos debían ser histológicamente negativos. El resultado de este estudio indicó que la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global no fue muy diferente entre los

grupos, pero la incidencia acumulada de recurrencia local a 20 años (9) fue reducida considerablemente con la radioterapia 14,3 % vs 39,2 % con la mastectomía parcial sola ($p = <0.001$). Con 20 años de seguimiento se continúa demostrando que no hay diferencia significativa entre sobrevida global (SG), sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida libre de enfermedad a distancia (SLED), entre los grupos inicialmente la radioterapia fue asociada a una significativa reducción marginal de mortalidad. Este resultado fue concluyente en la consolidación de la cirugía conservadora de la mama como un tratamiento apropiado para el cáncer de mama estadios I y II, así como también fue concluyente el requerido uso de la radioterapia como parte integral del tratamiento de la cirugía conservadora de la mama.

Por otro lado, hay que mencionar el trabajo realizado por el grupo Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG) donde se demuestra que sí existe una diferencia en la sobrevida global en relación al estudio anterior (10) estudio importante de metanálisis donde se analizaron 42.000 mujeres en 78 estudios aleatorizados comparando el uso o no de la Radioterapia en el tratamiento posterior a la cirugía de mama. Teniendo como resultado lo siguiente: entre los hallazgos está que las tres cuartas partes de las recurrencias locales ocurrieron en los primeros cinco años.

Cuando se analizó la incidencia de recurrencia a cinco años en grupos de menor o mayor al 10 %, se consiguió que en el grupo de recurrencia menor al 10 % el riesgo de recurrencia en este periodo de tiempo en ambos grupos —con y sin radioterapia— fue insignificante, como también una pequeña diferencia poco significativa en la mortalidad a quince años. Pero cuando la diferencia de recurrencia fue mayor al 10%, el riesgo de recurrencia local fue del 7 % —con radioterapia— vs. 26 % en el grupo control, una reducción absoluta del 19 %, mientras que el riesgo de mortalidad a 15 años fue del 44,6 % vs 49,5 %, una reducción absoluta del 5%, $p=0,0001$.

En las cirugías preservadoras, ganglios negativos el riesgo de recurrencia a cinco años fue del 7 % —con radioterapia— vs. 26 % —reducción del 19 %—. En relación al riesgo de mortalidad a quince años fue del 30,5 % —radioterapia— vs. 35,9 % control, reducción del 5,4 %, $p=0,002$.

En el grupo de mastectomía con ganglios positivos, el riesgo de recurrencia a cinco años fue del 6 % —radioterapia— vs. 23 % —sin radioterapia— una reducción del 17 %, mientras que el riesgo de mortalidad a quince años fue del 54,7 % —radioterapia— vs. 60,1 % —reducción del 5,4%, $p=0.0002$ — una reducción global del 4,4 %.

Lo resaltante de este estudio es que en el grupo de pacientes con ganglios positivos la reducción de riesgo de recurrencia local a cinco años y la mortalidad a quince años fue similar en magnitud y fue altamente significativo. Estos hallazgos indican que evitar la recurrencia local es comparable en relevancia a la mortalidad a quince años. Evitar la recurrencia local puede ser de beneficio sustancial.

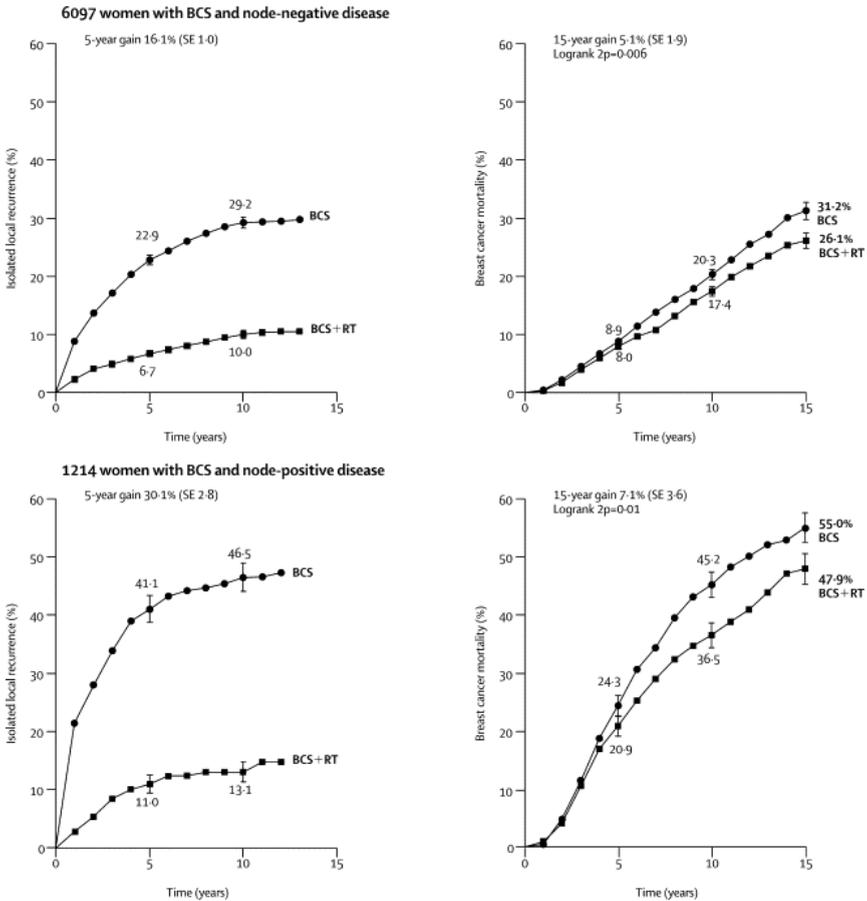


Gráfico 1.

Effect of radiotherapy (RT) after BCS on local recurrence and on breast cancer mortality—15-year probabilities. Data from 10 trials. Vertical lines indicate 1 SE above or below the 5, 10, and 15 year percentages.

El tratamiento actual de la cirugía preservadora en el cáncer de mama, para un control local óptimo es necesaria una resección adecuada del tumor con márgenes libres seguida de radioterapia en un tiempo apropiado, siendo el tiempo ideal entre la tercera a cuarta semana del post operatorio a una dosis de 5.000 cGy en cinco semanas con un refuerzo conocido como Boost de 1.000 cGy al lecho tumoral. Existe la variedad de la radioterapia parcial mamaria para cirugías preservadoras de la mama en lugar de la radioterapia total a la mama, con beneficio de una terapia más corta en tiempo 5 días vs 6 semanas, menor radiación de dispersión a los pulmones, corazón y arterias coronarias, menor efecto actínico en piel tipo quemadura y descamación. Para ello existen varias opciones tales como: 1) Braquiterapia (Radiación interna) El uso de catéteres flexibles colocados intra operatoriamente, siendo las dosis recomendadas que pueden ser de baja tasa con 4.500-5.000 cGy y de alta tasa de 340 cGy dos veces al día por 10 dosis para un total de 3.400 cGy o también dosis de 400 cGy por 8 dosis para un total de 3.200 cGy. Hay que mencionar que esta técnica requiere experiencia y con resultados cosméticos inferiores. 2) El uso de un producto comercial llamado Mammosite (11), que consiste en una sonda con balón que se coloca en la cavidad del lecho tumoral, esta sonda viene con una guía para introducir las semillas radioactivas para el tratamiento, también es importante mencionar que el balón debe estar a una profundidad mayor a 8 mm para evitar el daño a la piel y formación de telangiectasias cutáneas. 3) También se está usando un equipo de radioterapia intra operatoriamente con una sola dosis, donde se utiliza fotones de baja energía o electrones (ELIOT) (12), con una dosis de 2.100 cGy al lecho tumoral. 4) Radioterapia externa de Alta Precisión, ya sea conformada 3D o de intensidad modulada. El uso de estos métodos de irradiación parcial de la mama todavía no está generalizado o establecido, bien sea por la complejidad, costo y tecnología necesaria, así como también en espera de resultados de protocolos de investigación en evolución.

Después de los resultados del estudio (B-06) así como los estudios de Milán quedaron preguntas por responder, si todas las pacientes con cáncer de mama invasivo a quienes se practicaba una cirugía preservadora necesitarían radioterapia adyuvante. La hipótesis era si en las pacientes con tumores igual o menores a 1 cm se podría omitir la radioterapia por el bajo porcentaje de recurrencia local, el NSABP diseñó el protocolo B-21 NSABP B-21. Los principales objetivos de este estudio era saber si el Tamoxifén era tan efectivo como la radioterapia en controlar la recurrencia ipsilateral (RIL) y por otro lado si la adición del Tamoxifen a la radioterapia era superior a la radioterapia sola en término de control de enfermedad local y a distancia.

Para este estudio se escogieron pacientes con cáncer de mama invasivo igual o menor a 1 cm, ganglios negativos, se les practicó mastectomía parcial mas disección axilar, luego aleatorizadas a continuar tratamiento con Tamoxifén solo o radioterapia más Tamoxifen por 5 años o radioterapia mas placebo por cinco años. 1.009 pacientes fueron seleccionadas, la incidencia acumulada de recurrencia local en un periodo de ocho años fue de 16,5% para Tamoxifen solo, 9,3% para radioterapia más placebo y 2,8% para Radioterapia más Tamoxifen (13). Las fallas a distancia o metástasis fueron infrecuentes y no significativas entre los tres grupos (p= 0,28). La sobrevivida en los tres grupos fue de 93 %, 94 % y 93 % respectivamente. Este estudio demostró que en el grupo de ganglios negativos con tumores precoces tratadas con Tamoxifen como único tratamiento el control de la enfermedad local no fue tan efectivo como cuando se asoció la radioterapia con el placebo y mejor aun cuando se asociaron las modalidades de radioterapia más Tamoxifen.

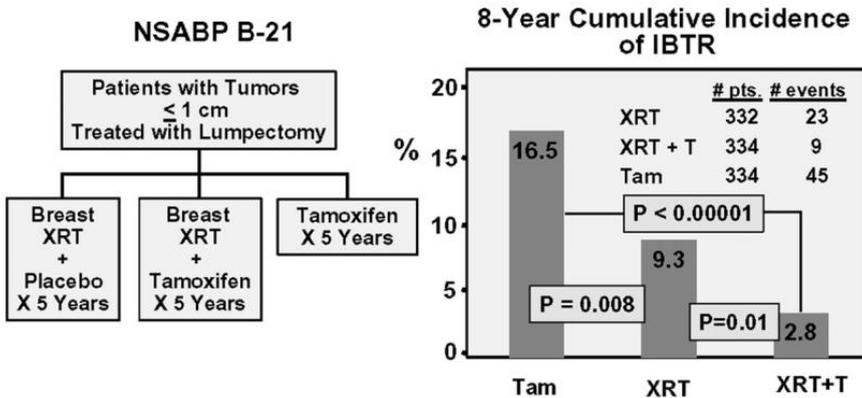


Gráfico 2.

Siguiente evolución del tratamiento preservador fue el desarrollo de la evaluación de ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama invasivo, diseñándose el protocolo NSABP B-32.

A pesar de varias décadas de investigación evaluando los factores pronósticos de recurrencia en pacientes con cáncer de mama, la evaluación ganglionar axilar sigue siendo el factor predictivo independiente más importante, a pesar de los nuevos y modernos estudios disponibles en la evaluación clínica de la axila como el PET. La evaluación quirúrgica de la axila aún representa el método óptimo para estadificar la axila. Se ha aceptado por

muchos años que la disección axilar se realiza principalmente con fines de estadificación por ende el pronóstico y una decisión adecuada de terapia adyuvante para el control de la enfermedad local y a distancia. Estudios recientes han demostrado una pequeña ventaja estadísticamente significativa en la sobrevida añadiendo radioterapia loco-regional post mastectomía en pacientes con ganglios axilares positivos que recibieron quimioterapia adyuvante (14) (15).

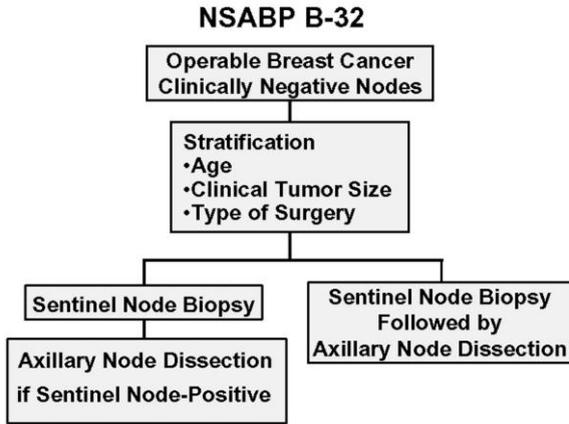


Gráfico 3.

Como una alternativa a la radioterapia, la disección axilar nos da un excelente control local de la enfermedad en pacientes con ganglios positivos, se sabe que un porcentaje importante de pacientes con cáncer de mama operable —alrededor del 75 %— los ganglios axilares se encuentran histológicamente negativos, estos pacientes no se benefician de la disección axilar; por el contrario, puede significar una morbilidad significativa como resultado del procedimiento.

Con el deseo de evitar la disección axilar en ganglios clínicamente negativos sin perder la información pronostica del estatus ganglionar, se desarrolló el mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela, procedimiento ya demostrado con un alto porcentaje de identificación del ganglio y un bajo porcentaje de falsos negativos (16) (17). Se desarrolló un gran estudio aleatorizado para evaluar el ganglio centinela en pacientes con cáncer de mama operable con axila clínicamente negativa NSABP B-32. Se dividieron en dos grupos, a uno se le practicaba biopsia del ganglio centinela y a continuación disección axilar clásica, al otro solo biopsia del ganglio centinela, si el ganglio resultaba positivo se completaba la disección axilar. Desde 1999

más de 5.000 pacientes se han evaluado —4.000 pacientes con ganglios negativos—. La identificación del ganglio fue similar en ambos grupos, la exactitud fue alta en ambos grupos y el valor predictivo negativo fue alta en ambos grupos igualmente.

El siguiente paso fue investigar si en presencia de ganglios linfáticos metastásicos en la axila, se pudieran tratar con Radioterapia con la misma seguridad si se practicara la disección axilar.

En el año 2008 se publicaron los primeros resultados de ACOSOG Z0011, estudio realizado entre mayo de 1999 y diciembre de 2004. Mostraron que los pacientes seleccionados —ganglios centinela— positivos tratados con biopsia de ganglio centinela (SNB) + irradiación mamaria completa y terapia sistémica adyuvante experimentaron sobrevida global (SG) y sobrevida libre de enfermedad (DFS) no inferior a aquellos tratados con disección axilar (ALND). Hubo preocupaciones en que el seguimiento fuera inadecuado para asegurar la no inferioridad. Los resultados de sobrevida a diez años del Z0011 fueron los siguientes. Los pacientes con ganglios negativos clínicamente con uno o dos SN con metástasis detectadas por H & E se asignaron al azar a disección axilar o ningún otro tratamiento específico axilar. Todos los pacientes debían recibir irradiación mamaria completa y terapia sistémica. OS y DFS fueron evaluados. Resultados: 446 pacientes se asignaron al azar a SNB solo y 445 a SNB + ALND. Las pacientes en ambos brazos fueron similares con respecto a la edad, el tamaño del tumor, la puntuación de Bloom-Richardson, el estado del receptor de estrógenos, la terapia sistémica adyuvante, el tipo de tumor y el estadio. Los pacientes asignados al azar a SNB solo tuvieron una mediana de dos ganglios linfáticos, mientras que los pacientes aleatorizados a ALND tuvieron una mediana de 17 ganglios. El 17,6 % de los pacientes con ALND tenían tres o más ganglios afectados en comparación con el 5,0 % de los puntos del SNB ($p < 0,001$). En una mediana de seguimiento de 9,25 años, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la recidiva local ($p = 0,11$) o regional ($p = 0,45$). Hubo solo dos recurrencias ganglionares en el brazo ALND y cinco en el brazo SNB solo. La sobrevida libre de recidiva locorregional a diez años fue del 93,2 % para el brazo ALND y del 94,1 % para el brazo SNB ($p = 0,36$). La SG a diez años para los pacientes sometidos a SNB + ALND fue del 83,6 % en comparación con el 86,3 % del SNB ($p = 0,40$) y la SLE fue del 78,3 % en comparación con el 80,3 %, respectivamente ($p = 0,30$). El 11 % de los pacientes no recibieron radiación y se observaron diferencias en la administración de radiación tras la revisión de 228 registros detallados de

radioterapia: campo supraclavicular (18,9 %) o tangentes altas (50 %). Las variaciones en la administración de radiación se distribuyeron por igual entre los tres brazos. Conclusiones: los resultados a largo plazo de ACOSOG Z0011 respaldan la conclusión inicial de que el SNB puede lograr resultados de sobrevida no inferiores a la disección axilar.

Por el lado europeo se realizó el estudio AMAROS TRIAL, radioterapia o cirugía de la axila después de ganglio centinela positivo en cáncer de mama (EORTC 10981-22023 AMAROS). Entre el 19 de febrero de 2001 y el 29 de abril de 2010, 4.823 pacientes se inscribieron en 34 centros de nueve países europeos, de los cuales 4.806 fueron elegibles para la asignación al azar. 2.402 pacientes fueron asignados aleatoriamente para realizar la disección axilar y 2.404 para recibir radioterapia axilar. De los 1.425 pacientes con un ganglio centinela positivo, 744 habían sido asignados aleatoriamente a la disección axilar y 681 a la radioterapia axilar; estos pacientes constituyeron la población de intención de tratar. La mediana de seguimiento fue de 61 años (IQR 4 1-8 0) para los pacientes con ganglios linfáticos centinelas positivos. En el grupo de disección de los ganglios linfáticos axilares, 220 (33 %) de los 672 pacientes que se sometieron a la disección axilar tenían ganglios positivos adicionales. La recurrencia axilar ocurrió en cuatro de 744 pacientes en el grupo de disección axilar y en siete de 681 en el grupo de radioterapia axilar. La recurrencia axilar a los cinco años fue de 0,43 % (IC 95 % 0 00-0 92) después de la disección de los ganglios linfáticos axilares versus 1,19 % (0,31-2,08) después de la radioterapia axilar. La prueba de no inferioridad planificada tuvo poco poder debido al bajo número de eventos. El IC de 95 % unilateral para la prueba de no inferioridad sin potencia en la relación de riesgo fue 0,00-5,27, con un margen de no inferioridad de 2. La linfedema en el brazo ipsilateral se observó significativamente más a menudo después de la disección axilar que después de la radioterapia axilar a uno, tres y cinco años. En conclusión, de este estudio se puede decir que la disección de los ganglios linfáticos axilares y la radioterapia axilar después de un ganglio centinela positivo proporcionan un control axilar excelente y comparable para los pacientes con cáncer de mama primario T1-2 y sin ganglio palpable. La radioterapia axilar produce una morbilidad significativamente menor.

En relación con el carcinoma ductal *in situ* (CDIS), los ensayos o estudios han demostrado el valor de la cirugía preservadora de la mama en los carcinomas invasivos y la pregunta obvia es relativa al valor de este procedimiento en pacientes con lesiones no invasivas. La introducción y uso

extendido de la mamografía ha contribuido a un aumento dramático en la incidencia de carcinoma *in situ* pequeños, localizados, no palpables, con un excelente pronóstico después del tratamiento local.

Paradójicamente, el tratamiento del cáncer de mama precoz se ha venido realizando progresivamente con métodos cada vez más preservadores, mientras que la recomendación para las lesiones extensas no invasivas era la mastectomía total.

Para la investigación de esta interrogante se diseñó el protocolo NSABP B-17, que consistía en un grupo al que se le practicaba mastectomía parcial sola vs mastectomía parcial más radioterapia en pacientes con carcinoma ductal *in situ* (CDIS).

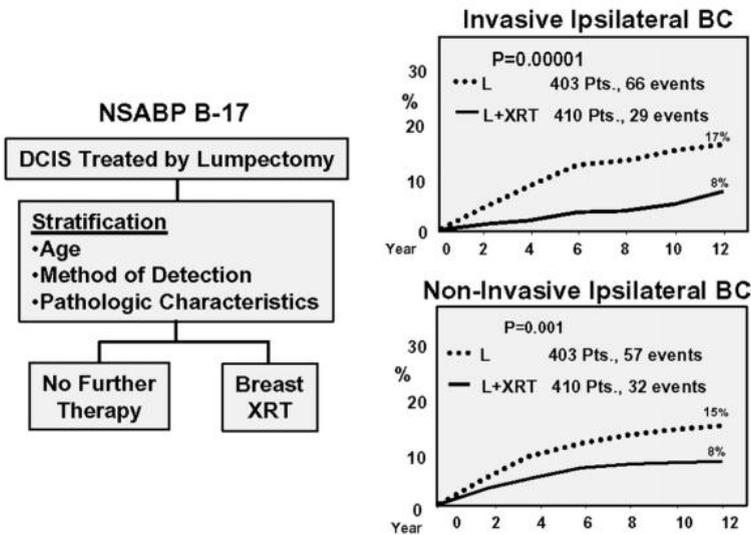


Gráfico 4.

Después de doce años (23) (24) el seguimiento continuó demostrando, como lo reportado inicialmente, que la radioterapia disminuyó significativamente la incidencia de recurrencias invasivas y no invasivas. La incidencia acumulada de recurrencias no invasivas como un primer evento fue reducida significativamente con la radioterapia desde el 14,6 % hasta el 8 % (p=0,001) y más importante la incidencia acumulada de recurrencia invasivas fue también reducida significativamente desde 16, 8 a 7, 7 % (p=0,00001); sin embargo, no hubo diferencia estadística en la supervivencia global entre los dos grupos 86 % vs 87 % (p=0,80).

En un subgrupo de este ensayo donde en 623 de 814 pacientes se analizaron las características patológicas en relación con su pronóstico para la recurrencia local ipsilateral (20), se encontró que la presencia solo de comedo necrosis moderada o marcada fue un valor predictivo de riesgo estadísticamente significativo independiente para recurrencia ipsilateral en ambos grupos. En conclusión, la radioterapia redujo significativamente el riesgo anual para recurrencia local ipsilateral para ambos grupos.

Luego de completarse el ensayo B-17, otro ensayo aleatorizado fue realizado por el NSABP en pacientes con Ca *in situ* (CDIS) para evaluar el roll del Tamoxifen seguido de una mastectomía parcial oncológica mas radioterapia, dándose inicio al protocolo NSABP B-24.

Para ese entonces había una gran cantidad de evidencia científica demostrando el beneficio del Tamoxifen en pacientes con cáncer de mama en etapa precoz. En estos pacientes el Tamoxifen no solo redujo el riesgo de recurrencias sistémicas, sino que tuvo un impacto significativo en reducir la frecuencia recurrencia local ipsilateral luego de una cirugía local adecuada más radioterapia, así como también el Tamoxifen redujo la incidencia de segundos primarios en la mama contralateral en un aproximado del 40 % (21) (22).

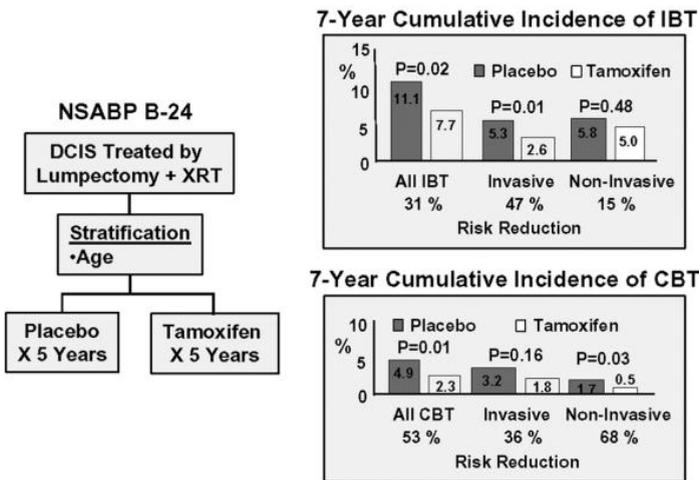


Gráfico 5.

Entre 1991 y 1994 se seleccionaron 1.804 pacientes con Ca ductal *in situ*, tratadas con mastectomía parcial oncológica y fueron aleatorizadas a recibir radioterapia post operatoria seguida de Tamoxifen 20 mg diarios por

cinco años o placebo diario por el mismo periodo de tiempo, a diferencia del protocolo B-17 donde los márgenes de resección debían estar libres en este estudio los márgenes de resección podrían estar libres, comprometidos o desconocidos. De hecho, en el 75 % de los casos los márgenes estaban libres, en el 16 % los márgenes estaban comprometidos y en el 10 % estaban desconocidos.

Las actualizaciones de los resultados después de siete años de seguimiento continuaron demostrando (23) que la adición del Tamoxifen mejora significativamente la sobrevida libre de enfermedad (SLE) de 77,1 % a 83 % ($p=0,002$). Esta mejoría fue debida a una reducción en la incidencia de eventos de cáncer de mama invasivo como no invasivo ipsilateral como contralateral. La incidencia acumulada de todos los cánceres ipsilaterales y contralateral fue reducida de 39 % a 16 % en el grupo placebo y a 10 % en el grupo del Tamoxifen ($p=0,0003$) (24). Cuando se analizó a todos los eventos con cánceres invasivos tratados con el Tamoxifen la incidencia se redujo en un 45 % ($p=0,0009$). En el grupo de las lesiones no invasivas la reducción fue del 27 % y no fue una reducción significativa ($p=0,11$). Cuando se examinó la incidencia acumulada para lesión ipsilateral se redujo en un 31 % (11,1 % en grupo del Tamoxifen y 7,7 % en el grupo placebo) para las lesiones contralaterales la incidencia acumulada se redujo en 47 % (4,9 % vs 2,3 %) ($p=0,01$). Cabe destacar que en un grupo de pacientes y según las características tumorales se encontró una incidencia aumentada de recurrencia ipsilateral, siendo estos factores: edad menor a 50 años, márgenes comprometidos, presencia de comedo necrosis y *Ca in situ* con hallazgos clínicos.

Los resultados del B-24 indican que hubo un beneficio en pacientes con *Ca in situ* tratados con Tamoxifen, este beneficio se extendió a todo el espectro de neoplasias mamarias como la hiperplasia ductal atípica y el *Ca. lobulillar in situ* (25) (26) (27).

En el año 2002 Alfred et al (28) presentó una evaluación del NSABP 24 evaluando el beneficio del Tamoxifen de acuerdo al estatus de los receptores estrogénicos, donde de estos 1.804 pacientes se pudo evaluar el receptor estrogénico en 628 —327 placebo, 301 grupo Tamoxifen) 77 % de las pacientes eran RE positivas, en este grupo el beneficio del Tamoxifen fue claramente efectivo RR 0,42, $p=0,0002$ — tanto para lesiones ipsilaterales como contralaterales. En pacientes con RE negativos, se observó un pequeño o ningún beneficio (RR 0,80 $p=0,51$). Estos resultados sugieren la necesidad de realizar la evaluación del estado de los receptores hormonales de rutina en los casos con *Ca. in situ* para determinar la necesidad o no del Tamoxifen.

Regresando al cáncer invasor. Hacia finales de la década de los años noventa se desarrolló un significativo entusiasmo con la considerable actividad y favorable toxicidad de las drogas de tercera generación como los inhibidores de aromatasa en pacientes con cáncer de mama respondedores hormonales, como consecuencia de esto se desarrollaron varios estudios evaluando los inhibidores de aromatasa como terapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos.

El primer estudio fue el ATAC (Anastrozole Tamoxifen Alone or in Combination) (29), que comparó el uso del Tamoxifen adyuvante por cinco años con el uso del Anastrozole adyuvante por ese mismo periodo y con la combinación de Anastrozole más Tamoxifen en pacientes con cáncer de mama en estadios I-II. Demostrándose una significativa superioridad en la supervivencia libre de enfermedad con el Anastrozole comparado con el Tamoxifen.

Otro importante hallazgo de este estudio fue que hubo una significativa reducción de cáncer de mama contralateral en las pacientes tratadas con el Anastrozole comparadas con las tratadas con el Tamoxifen (OR 0,42 $p=0,007$) la mayoría de las lesiones contralaterales fueron invasivas (83 %).

Estas observaciones tienen una implicación relativa en el uso potencial de los Inhibidores de Aromatasa (IA) en pacientes con CDIS (carcinoma ductal *in situ*) y para pacientes de alto riesgo para desarrollar cáncer de mama invasivo. Existe igualmente una ventaja relativa con el uso de los inhibidores de aromatasa en relación al perfil de los efectos colaterales comparados con el Tamoxifen. Con los IA como el Anastrozole hubo una reducción de cáncer

de endometrio, sangrado vaginal, eventos cerebro-vasculares, eventos trombo-embólicos venosos y calores. Por otro lado, con el uso del Anastrozole hubo mayores desórdenes mioesqueléticos y fracturas, los cuales pueden tener una significativa implicación adversa para el uso prolongado de esta droga en pacientes con CDIS y como quimiopreventivo.

Basados en estos resultados el NSABP desarrollo un estudio en pacientes con CDIS. Estudio NSABP B-35.

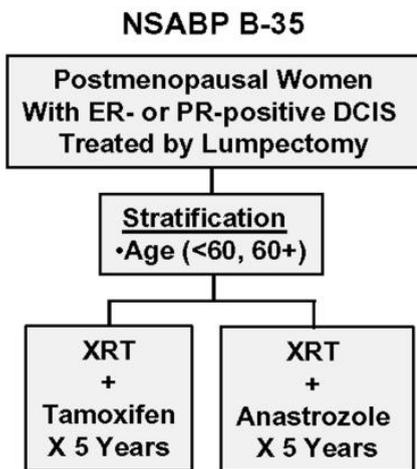


Gráfico 6.

En este estudio se seleccionaron pacientes post menopáusicas con CDIS, ER o RP positivos a las que se les practicó mastectomía parcial con márgenes negativos, seguido de radioterapia y aleatorizados en dos grupos a recibir Tamoxifeno o Anastrozole por cinco años. Este estudio se inició en el primer trimestre del año 2003. Seguimiento promedio de 8,6 años, De las mujeres que tomaron anastrozol, el 93,5 % estaban libres de enfermedad —sobrevivida libre— a los diez años, en comparación con el 89,5 % de las que tomaron tamoxifeno ($P = .03$) cifra no estadísticamente significativa. La mayor parte de esta mejoría provino de una disminución en el cáncer de mama contralateral, y fue en mujeres menores de 60 años de edad. Las mujeres que recibieron tamoxifeno también presentaron tasas más altas de cáncer de endometrio —17 vs 8 eventos— y eventos tromboembólicos —41 contra 12 eventos—, aunque el uso de anastrozol causó más fracturas —69 vs 50—.

El hecho de tener menores efectos secundarios, hace del anastrozol el tratamiento de elección para las mujeres posmenopáusicas con CDIS.

Terapia adyuvante en pacientes con ganglios negativos

Estudios en pacientes ER negativos.

El primer estudio del NSABP B-13 donde se aleatorizaban las pacientes con ganglios negativos y ER negativos a cirugía sola o cirugía seguido de quimioterapia adyuvante por doce meses con Methotrexate seguido de 5 FU, luego Leucovorin.

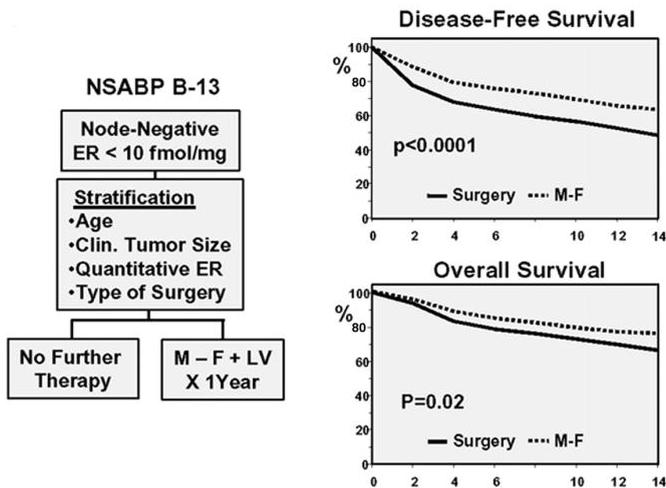


Gráfico 7.

Los resultados después de catorce años de seguimiento (30) demuestran que persiste una mejoría en la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y en la Sobrevida Global (SG), como la reportada previamente después de cinco y ocho años — $p < 0,0001$ reportada inicialmente y $p=0,02$ en la última—. Con beneficio estadísticamente significativo en la SLE tanto para mujeres menores ($p=0,005$) o mayores de 50 años ($p=0.001$). Igualmente beneficio estadísticamente significativo en términos de sobrevida global para las mayores de 50 años ($p=0,02$) no así para las menores de 50 años ($p=0,3$).

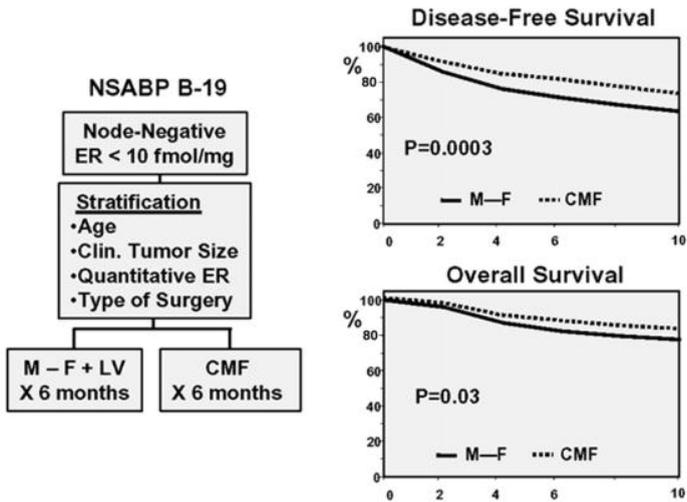


Gráfico 8.

Un estudio subsecuente en este mismo grupo de pacientes se diseñó el protocolo NSABP B-19. Este tenía la finalidad de determinar si el uso de los agentes alquilantes como la Ciclofosfamida daban un beneficio adicional cuando se administraba con el Metotrexate y el 5 FU (CMF) por un periodo de 6 meses como lo fue diseñado en Milán, las pacientes recibieron seis ciclos de CMF o seis ciclos de MF, un total de 1.095 pacientes fueron aleatorizadas. En ocho años de seguimiento (31), tal como fue reportado, a los cinco años los resultados continúan demostrando una ventaja estadísticamente significativa tanto en la SLE como en la SG con el esquema CMF sobre el MF ($p=0,003$) y ($P=0,03$) respectivamente, esas ventajas fueron más evidentes para pacientes menores de 50 años ($p=0,0004$) y ($p=0,007$) respectivamente. En mujeres mayores de 50 años, el beneficio fue pequeño sin beneficio significativo en ambos ($p=0,2$) y ($p=0,8$ SG), como lo fue observado en el NSABP B-13.

Seguido a este estudio, se inició el protocolo NSABP B-23, el cual se diseñó para evaluar el rol del Tamoxifen en pacientes con tumores RE negativos. En este estudio se escogieron pacientes con ganglios negativos y tumores RE negativos y fueron aleatorizados a quimioterapia adyuvante con cuatro ciclos de AC o seis ciclos de CMF con o sin tamoxifen.

Los resultados del protocolo B-23 confirmaron y demostraron que no hubo una significativa prolongación de la SLE y de la SG con la adición del Tamoxifen a la quimioterapia (32) (SLE = CMF: 83 %, CMF + Tamoxifen: 83 %, AC: 83 %, AC + Tamoxifen: 82 %) (SG = CMF: 89 %, CMF + Tamoxifen: 89 %, AC: 90 %, AC + Tamoxifen: 91 %). Los resultados de este estudio confirmaron las observaciones previas del protocolo B-15 donde los cuatro ciclos de AC fueron equivalentes a los 6 ciclos de CMF en términos de SLE y SG.

Una observación interesante de este estudio fue que el Tamoxifen no dio una protección o una reducción significativa en la incidencia de cáncer de mama contralateral como sucedió con las pacientes RE positivos y ganglios negativos (33) (34).

Vale la pena mencionar la concordancia que existe entre el tumor primario RE negativo y el estatus del RE del cáncer contralateral, donde en el alrededor del 80 % de los tumores iniciales que eran RE negativos, el tumor contralateral fue también RE negativo (35).

Estudios en tumores RE positivos

Paralelamente a los estudios realizados en pacientes con ganglios negativos y RE negativos, se realizaron una serie de estudios evaluando el Tamoxifen solo o en combinación con quimioterapia en pacientes ganglios negativos, RE positivos.

En el protocolo B-14 se aleatorizaban las pacientes después de la cirugía a cinco años de Tamoxifen o cinco años de placebo. El seguimiento a diez años de publicado (36) continúa demostrando un beneficio estadísticamente significativo en la SLE con el Tamoxifen —69 % vs 57 %, $p < 0.0001$ —, adicionalmente a un beneficio en la supervivencia global demostrado en la actualización de los datos —80% vs 76%, $p = 0.02$ —. Este beneficio de SLE y SG fue evidente tanto para mujeres menores como las mayores de 50 años. El Tamoxifen continúa demostrando una reducción significativa en la incidencia de cáncer de mama contralateral —4 % vs 5,8 %, $p = 0,007$), esta ventaja hasta ahora ha persistido a través de catorce años de seguimiento (37).

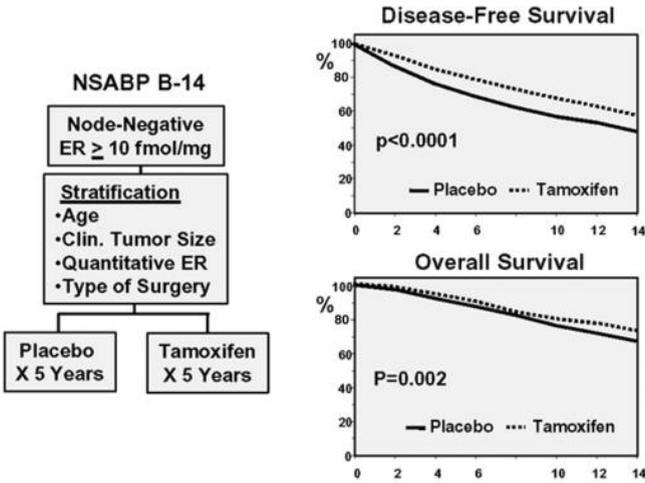


Gráfico 9.

Una de las preguntas más frecuentes que se hizo en este estudio B-14 fue lo relacionado con duración óptima de tratamiento con el Tamoxifen. Para responder a esa pregunta más allá de los cinco años, se tomaron las pacientes del grupo tratadas con el Tamoxifen por los cinco años que estuvieran vivas y libres de recurrencia y se reaseguraron para recibir cinco años adicionales de Tamoxifen o cinco años con placebo (36).

Los resultados a los cuatro años de reasegurarse demostró que hubo una desventaja significativa en la SLE (86 % vs 92 %, $p=0,003$) y SLE a distancia (90 % vs 96 %, $p=0,01$) para las pacientes que continuaron con el Tamoxifen por más de cinco años versus las que discontinuaron el Tamoxifen al quinto año. La SG fue del 96 % para las que discontinuaron la droga versus 94 % para las que la continuaron ($p=0,08$). Después de siete años de reaseguración se continuó demostrando que no hubo un beneficio adicional al prolongar la administración del Tamoxifen, (38) de hecho continúa existiendo un pequeño beneficio para las pacientes que discontinuaron el Tamoxifen a los cinco años (SLE: 82 % vs 78 %, $p=0,03$, supervivencia libre de recaída: 94 % vs 92 %, $p=0,13$, SG 94 % vs 91 %, $p=0,07$ respectivamente).

A pesar de estos resultados y no conforme con ellos, se continuaron los estudios y por el lado europeo se propuso seguir con la investigación de continuar el uso del Tamoxifen por mayor tiempo con base en lo ya demostrado, que el tratamiento con tamoxifeno por cinco años reducía la tasa de mortalidad por cáncer de mama durante los primeros quince años después

del diagnóstico. Por ello, se diseñó un estudio para evaluar los efectos adicionales de la continuación del tamoxifeno a diez años en lugar de detenerse a los cinco años. Dicho estudio que se llamó ATLAS (Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter).

Se tomaron 12.894 mujeres con el cáncer de mama que había completado cinco años de tratamiento con tamoxifeno y se asignó al azar para continuar el tamoxifeno por diez años o detener a los cinco años.

Entre las mujeres ER + que continuaron el tamoxifeno redujo el riesgo de recidiva (617 recurrencias en 3.428 mujeres asignadas para continuar vs a 711 en 3.418 controles, $p = 0.002$). La mortalidad por cáncer (331 muertes vs. 397 muertes, $p = 0.01$), y reducción de la mortalidad general (639 muertes vs. 722 muertes, $p = 0.01$).

El riesgo acumulado de cáncer de endometrio durante los años 5-14 fue 3,1 % (mortalidad 0,4 %) para mujeres asignadas a continuar versus 1,6 % (mortalidad 0,2 %) para controles (mortalidad absoluta aumentar 0,2 %).

En conclusión, el estudio sugiere que diez años de tamoxifeno puede reducir aproximadamente a la mitad la mortalidad por cáncer de mama durante la segunda década después del diagnóstico.

Por otro lado, existe suficiente información disponible que demuestra una substancial respuesta antitumoral en una proporción de pacientes con recurrencia durante o después del tratamiento con Tamoxifen con la administración de inhibidores de aromataasa (39) (40). En un intento de reducir el riesgo de recurrencia en pacientes sin enfermedad después de completar el

tratamiento hormonal y con la información de que un 10 % al 20 % de las pacientes libres de recurrencia a los cinco años van a tener un evento en los próximos cinco años.

Basados en esta información se desarrollo el protocolo NSABP B-33, donde se aleatorizaron las pacientes con cáncer de mama post menopáusicas RE y/o RP positivos que completaron cinco años de tratamiento con Tamoxifen libres de enfermedad, a continuar tratamiento

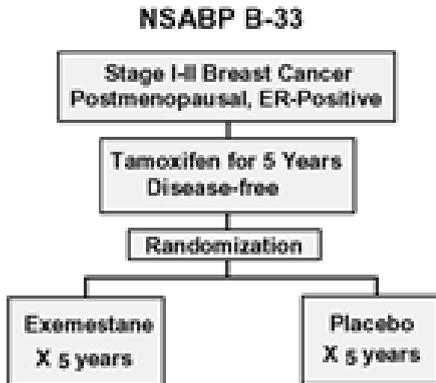


Gráfico 10.

con Exemestane —un inhibidor de aromatasa esteroideo potente, selectivo, de larga duración e irreversible, activo oralmente— o placebo. El principal objetivo era determinar si el exemestane prolongaría la SLE comparado con el placebo y el segundo objetivo era evaluar la prolongación de la SG, desde mayo de 2001 se había reclutado mas de 1.400 pacientes.

Los resultados fueron: SLE fue mejor en el grupo de Exemestane, pero no llegó a ser estadísticamente significativo. Exemestane: 91 % vs 89 % placebo, $p=0,07$ (RR 0,68). SLE a distancia: no alcanzó significancia. Exe: 94 % vs placebo 93 %, $p=0,13$ (RR 0,69). Libre de recurrencia: Exe 96 % vs 94 % placebo $p=0,03$ (RR 0,50). SG fue mejor para el grupo placebo: 16 muertes en el grupo Exe vs 13 muertos en el grupo placebo, pero no fue significativo.

Los efectos adversos más comunes fueron: artralgias, fatiga, dolor óseo, fracturas no hubo diferencia significativa en los dos grupos 28 % vs 20 % (41).

Posterior al protocolo B-14, se condujo el protocolo B-20, para evaluar el efecto de administrar quimioterapia en pacientes con Tamoxifen, ganglios negativos, RE positivos. Entre 1988 y 1993 se seleccionaron 2.363 pacientes que fueron aleatorizadas a recibir: Tamoxifen por cinco años, Tamoxifen más seis ciclos de MF, seguidos de Leucovorin o Tamoxifen más seis ciclos de CMF.

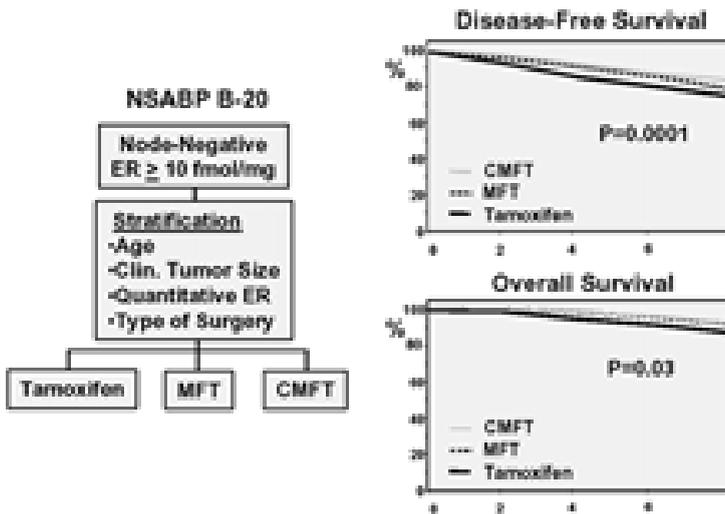


Gráfico 11.

A los cinco años de seguimiento, con la combinación de Tamoxifen más quimioterapia hubo una mejoría significativa en la SLE que en el grupo de Tamoxifen (90 % MFT vs 85 % Tamoxifen, $p=0,01$) y (89 % CMFT vs 85 % Tamoxifen, $p= 0,001$), beneficio similar fue visto para la SLE a distancia (92 % CMT vs 87 % Tmx), $p=0,008$) y (91 % CMFT vs 87 % Tmx, $p= 0,006$), igualmente beneficio para la SG (97 % vs MFT vs 94 % Tmx, $p= 0,05$) y (96 % CMFT vs 94% Tmx. $P=0,03$) (42).

Comparando el grupo de Tamoxifen solo con el grupo de quimioterapia, se redujo el número de recurrencias en ambos grupos de quimioterapia.

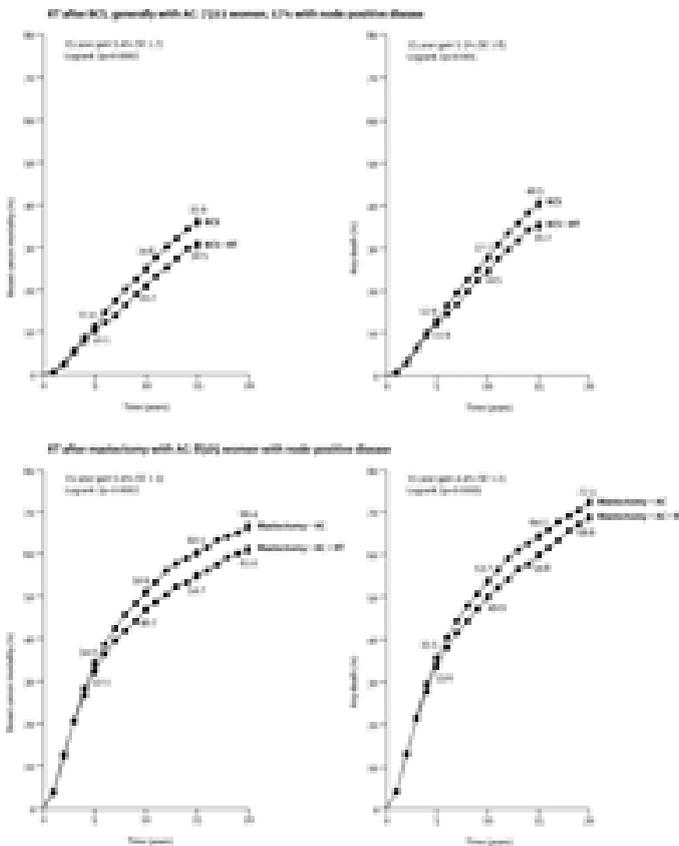


Gráfico 12.

En la actualización del estudio, a ocho años de seguimiento se continuó demostrando la mejoría significativa tanto para la SLE como para la SG en ambos grupos de quimioterapia (84 % vs 77 %, $p=0,001$ para SLE)

(92 % vs 88 %, $p=0,018$ para SG) (37). En una actualización presentada en el Simposio de Cáncer de Mama en San Antonio, este efecto beneficioso de la quimioterapia fue limitada a las pacientes menores a 60 años, no así a las mayores de 60 años.

Por otro lado, en el estudio realizado por el grupo Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group (EBCTCG) metanálisis donde se analizaron 42.000 mujeres en 78 estudios aleatorizados, cuando compararon el tratamiento local que produjo una reducción absoluta mayor del 10 % de recurrencia local a cinco años, fue efectiva cuando se asoció terapia sistémica —quimioterapia o Tamoxifen o ambas—. En la pacientes que recibieron terapia sistémica, el promedio de la reducción riesgo absoluta de recurrencia a cinco años fue del 20 % (8 % vs. 28 %) y reducción de mortalidad a quince años fue del 5,9 % (49.1 % vs. 55 %) ($2p=0,00001$) así que con un adecuado tratamiento local mas el efecto de la terapia sistémica se consigue un beneficio significativo (15).

Estudios de quimioterapia pre operatoria (neoadyuvante)

Basados en diferentes estudios preclínicos, observaciones clínicas y una serie de instituciones aisladas con estudios no aleatorizados, evaluaron el efecto de la quimioterapia preoperatoria en pacientes con cáncer de mama operable y antes de que la quimioterapia preoperatoria fuera una práctica clínica común, fue necesaria su evaluación en estudio clínico aleatorizado.

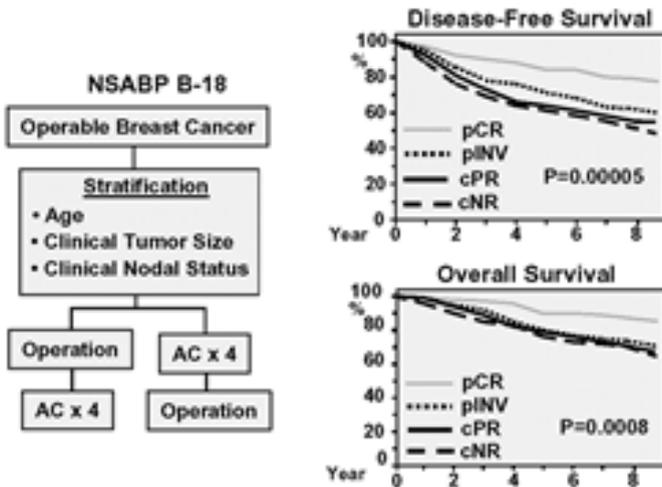


Gráfico 13.

En 1988 el NSABP inició un protocolo B-18, donde se comparó a las pacientes con cáncer de mama operable a recibir quimioterapia preoperatoria —neoadyuvante— o postoperatoria o adyuvante, el mismo esquema en ambos grupos consistente en cuatro ciclos de AC (Doxorrubicina + Ciclofosfamida) cada 21 días. En pacientes mayores de 50 años se le indicó Tamoxifen por cinco años al terminar la quimioterapia.

El principal objetivo del estudio fue evaluar si la quimioterapia neoadyuvante sería más efectiva en prolongar la SLE y la SG que la misma quimioterapia pero post operatoria o adyuvante. El objetivo secundario fue evaluar la respuesta clínica y patológica para determinar el efecto reductor de la quimioterapia en la axila y tumor y así determinar la factibilidad de aumentar la frecuencia de cirugías preservadoras.

Entre octubre de 1988 y abril de 1993, se seleccionaron 1.523 pacientes (43) (44). En el grupo de quimioterapia neoadyuvante se obtuvo una respuesta clínica completa (RCC) del 36 % y una respuesta clínica parcial (RCP) de 43 % y una respuesta global del 79 %. 9 % de las pacientes presentaron respuesta patológica completa (RPC) y un 4 % con enfermedad no invasiva, lo cual sumaría un 13 % de respuesta patológica completa.

Con la administración de quimioterapia neoadyuvante se encontró 43 % de ganglios axilares comprometidos mientras que en general en las pacientes a quien se les administró quimioterapia adyuvante o post operatoria el porcentaje de ganglios axilares comprometidos era del 59 %, diferencia que es estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Igualmente, con este esquema de quimioterapia adyuvante se pudo practicar significativamente una cirugía preservadora comparada con la QT adyuvante (67 % vs 60 %, $p = 0,002$), y en términos de SLE, SLE a distancia y SG no hubo diferencia en ambos grupos.

Existe una evidencia significativa en la correlación entre respuesta patológica completa (RPC) y la SLE y SG, estas pacientes que tuvieron una respuesta patológica completa tuvieron una mejoría estadísticamente significativa en la SLE y SG comparadas con aquellas que tuvieron una respuesta clínica completa pero con tumor residual invasivo en la pieza operatoria o respuesta clínica parcial y más aún en las que no hubo respuesta.

Una actualización reciente del B-18 continúa demostrando que existe una correlación entre la respuesta patológica completa y la evolución satisfactoria que ha persistido a lo largo de nueve años de seguimiento (45), con

una SLE del 75 % comparada con un 58 % en pacientes con respuesta patológica parcial o enfermedad residual invasiva y para SG fue del 85 % con respuesta patológica completa vs 73 % para enfermedad residual invasiva en pieza operatoria. Esta asociación significativa persiste después de ajustar los datos según: tamaño tumoral, estatus ganglionar, y edad de la paciente y su aleatorización.

Estos resultados contribuyen a dar una información que es la demostración de la respuesta tumoral y la información pronóstica adicional por encima del estatus ganglionar. (S.G.: $p=0,06$, SLE: $p=0,006$, SL. de recaída: $p=0,004$).

Los resultados de este protocolo B-18 fortalecen el uso racional, efecto biológico y clínico de la quimioterapia neoadyuvante y contribuyen a continuar evaluando el rol de esta forma de tratamiento (46). Como resultado de esto, habrá un subgrupo de pacientes identificables con altas probabilidades de tener respuesta patológica completa que podrán ser seleccionadas a recibir una terapia local o sistémica adicional

La demostración de la actividad antitumoral con los Taxanos en pacientes con enfermedad avanzada dio la oportunidad de tomar pasos adicionales por lo que en 1995 se implementó el protocolo B-27. Este fue un estudio aleatorizado con la finalidad de evaluar la utilidad del Docetaxel administrado pre o post operatorio a continuación de los cuatro ciclos de quimioterapia con AC (52). El principal objetivo de este estudio era determinar si los cuatro ciclos de quimioterapia con Docetaxel pre o post operatorio, podría prolongar efectivamente la SLE y la SG en pacientes con cáncer de mama operable que los cuatro ciclos con el esquema AC. El segundo objetivo del estudio era determinar si el uso del Docetaxel a continuación de los cuatro ciclos con AC aumentaría la frecuencia de respuesta locoregional, la respuesta patológica completa, mejoría del estatus ganglionar axilar y el índice de reducción de cirugías preservadoras de mama. También había otros objetivos adicionales como evaluar el beneficio del uso del Docetaxel post operatorio después del esquema AC preoperatorio, sería limitado a un subgrupo específico de pacientes, como cuando hay enfermedad residual en la pieza operatoria seguido del esquema AC preoperatorio.

Adicional a lo anterior, todos los pacientes recibirían tratamiento con Tamoxifen 20 mg diarios por cinco años a partir del primer día de tratamiento.

El estudio se comenzó en diciembre de 1995 y se cerró en diciembre de 2000, se reclutaron 2.411 pacientes.

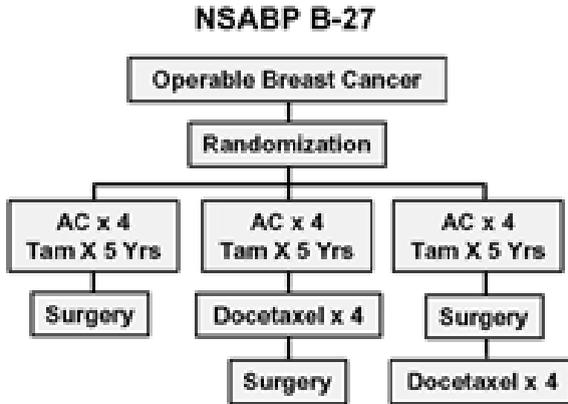


Gráfico 14.

Estos resultados fueron presentados en el Simposio de San Antonio, Texas, en el año 2001 (48). Los resultados demostraron que al comparar el grupo de quimioterapia neoadyuvante con AC solo con el grupo de AC neoadyuvante mas Docetaxel preoperatoria se lograron resultados altamente significativos en respuesta clínica completa (RCC) (RCC: 40,4 % vs 65,4 %, $p < 0,001$), respuesta global: respuesta clínica completa + respuesta clínica parcial: 85,7 % vs 91,1 %, $p < 0,001$) y respuesta patológica completa (RPC) (25,6 % vs 13,7 %, $p < 0,001$). Se demostró igualmente que el uso del Docetaxel preoperatorio luego del AC neoadyuvante mejoró significativamente el estatus ganglionar axilar vs el AC neoadyuvante como único tratamiento preoperatorio (50,7 % vs 58,1 %, $p < 0,01$).

Con relación al porcentaje de cirugía preservadora de la mama a pesar de haber una mayor respuesta clínica y patológica, este resultado no se trasladó con un aumento o mejoría de las cirugías preservadoras en el grupo de Docetaxel neoyuvante (61,4 % AC vs 63,1 % AC + Docetaxel, $p = 0,70$).

A los seis años de seguimiento, los resultados de este protocolo indicaron que la adición del Docetaxel no tuvo influencia en la SLE y en la SG.

Adicional al estudio original B-27, se realizaron dos estudios complementarios con la finalidad de averiguar los biomarcadores tumorales y en suero, su relación con el resultado y la respuesta a la QT neoadyuvante con AC o al Docetaxel, el primero de los estudios el NSABP B-27.1 con la finalidad de averiguar el impacto de la quimioterapia pre operatoria en los niveles séricos de Erb-B2 de dominio extracelular y los anticuerpos séricos

de Erb-B2 y los resultados a largo plazo como también el pronóstico y el valor predictivo de estos marcadores circulantes, los estudios indicaron como fueron afectados los niveles de expresión por la quimioterapia primaria.

El segundo estudio, B-27.2, se hizo con la finalidad de averiguar los cambios de la expresión de los biomarcadores tumorales obtenidos en momento del diagnóstico respuesta a la quimioterapia primaria y resultado a largo plazo. Este estudio incluyó el estatus de los receptores de estrógeno y progesterona, grado nuclear, niveles de expresión de p53 y sobre expresión del Erb-B2, marcadores de proliferación celular, resistencia a multidrogas y apoptosis.

Respuesta al tratamiento neoadyuvante de acuerdo al subtipo molecular

La respuesta al tratamiento neoadyuvante puede variar significativamente de acuerdo al subtipo molecular determinado por estudio de inmunohistoquímica (IHQ).

Hay dos términos que hay que manejar. Las tasas de respuesta clínica, que puede ser parcial o completa y las tasas de respuesta patológica las cuales pueden variar igualmente desde parcial o hasta lograr la respuesta patológica completa (PCR) y su respectivo efecto predictivo clínicamente (49).

La respuesta patológica completa se define como ypT0 ypTis ypN0, ausencia de cáncer invasivo en la mama y los ganglios.

La neoadyuvancia puede mejorar la sobrevida libre de enfermedad (DFS) y la sobrevida global (OS) en pacientes que alcanzan una respuesta patológica completa (pCR). Se ha demostrado una buena correlación con los ensayos de expresión génica para identificar los subtipos moleculares intrínsecos. La relación entre el IHQ, la sensibilidad a la quimioterapia y la sobrevida es actualmente una cuestión de interés. Alcanzar la PCR en el momento de la cirugía se ha asociado con un pronóstico favorable (50).

La neoadyuvancia se indica en cáncer de mama cT1-4 N1-3 M0. Los pacientes se dividen básicamente en estos subtipos: Luminal A, Luminal B / HER2 (-), Luminal B / HER2 +, HER2-enriquecido + y triple negativo (TN) (49). De acuerdo a Gómez Wolff et al, trabajo presentado en 2016 San Antonio Breast Cancer Symposium, (50) en un grupo de paciente latinas. La distribución por subtipos fue: “Luminal A”: 150 (25,3 %),

“Luminal B / HER2-”: 189 (31,9 %), “Luminal B / HER2+”: 114 (19,3 %), “HER2-enriquecido”: 45 (7,6 %) y “Triple negativo”: 94 (15,9 %).

De un total de 592 pacientes, la respuesta patológica a la neoadyuvancia fue: respuesta patológica completa (PCR) en 59 (10 %) pacientes, respuesta patológica parcial en 426 (72,0 %); enfermedad estable en 82 (13,8 %) y progresión en 25 (4,2 %) (50).

Mientras que Waqar Haque et al en el 2018 (49) en otro estudio americano, el mayor estudio presentado de este tipo hasta la fecha, de un total de 13.939 mujeres, 322 (2 %) fueron luminales A, 5.941 (43 %) luminales B, 2.274 (16 %) Her2 y 5.402 (39 %) TN. En general, el 19 % de todos los pacientes lograron PCR, el más bajo fue en luminal A (0,3 %) y el más alto en Her2 (38,7 %). Este subtipo molecular fue un predictor independiente tanto de PCR como de SG en esta población. El descenso de estadio clínico se asoció con una mejor sobrevida, principalmente en mujeres con subtipos luminal B, Her2 y TN. El análisis por subgrupos de la población con PCR demostró una SG a cinco años en las cohortes luminales B, Her2 y TN fue de 93,0, 94,2 y 90,6 %, respectivamente (Her2 vs. TN, $p = 0,016$).

La PCR está asociada a una mejoría significativa en la DFS (HR 6,89; IC del 95 %: 2,53 a 18,75 $p = 0,01$) y la SG (HR 6,82; IC del 95 %: 2,13 a 21,78; $p = 0,01$). La pCR se asocia con una DFS y la SG significativamente mejor para “Luminal B”, “Triple Negativo” y “HER2-enriquecido”. El “HER2-enriquecido” mostró una tendencia aún mejor SG si se obtiene pCR ($p = 0,05$) (50).

A pesar de la mayor probabilidad comparativamente de lograr PCR en casos TN, este subgrupo puede experimentar un detrimento de sobrevida (49).

Conclusiones: la PCR que puede variar entre un 10 al 19 % y hasta un 38 % en algunos Her2+, está asociada con una mejor sobrevida global y tasas de sobrevida libre de enfermedad en este grupo de pacientes, en pacientes en etapas avanzadas, tumores histológicos de grado 3, Luminal B, Triple Negativo y HER2 + enriquecido (50). Más recientemente se ha reportado la asociación de la respuesta patológica completa con la neoadyuvancia en pacientes, según el infiltrado linfocitario en el estroma tumoral (TILS) y su relación con la sobrevida libre de enfermedad y global.

En el 2014 en un estudio realizado por Mao et al (51). Se incluyeron en un estudio de metaanálisis 3.251 pacientes, determinándose que niveles

elevados de infiltrado linfocitario tumoral predicen una alta tasa de PCR posterior a la neoadyuvancia (HR=3,93 IC 95 %, 3,26-4,73): $p<0,001$, esta asociación fue más importante en los subtipos Her2 enriquecido (+) y TN. Dentro de este metaanálisis se incluye el estudio GeparSixto en la que habían recibido tratamiento con carboplatino asociado al esquema convencional de antraciclinas y taxanos, donde adicional al hecho de haber encontrado niveles altos de infiltrado linfocitario en el estroma tumoral predijo significativamente la respuesta patológica completa (PCR) ($p<0,001$).

En otro estudio clínico, NeoAlto (2015), también se determinó la asociación entre el infiltrado linfocitario tumoral y la PCR y la sobrevida libre de enfermedad donde se evaluaron 455 pacientes con cáncer de mama estadio temprano Her positivo, lográndose demostrar que niveles mayores del 5 % de infiltrado linfocitario en el estroma tumoral (TILS) estaban asociados a una mayor PCR en este fenotipo.

En el estudio FinHer evaluaron la importancia del infiltrado linfocitario como factor pronóstico en cáncer de mama Her2 positivo (52), demostrándose que la asociación del tratamiento con trastuzumab, hubo una disminución del 18 % del riesgo relativo de recurrencia a distancia por cada 10 % de incremento del infiltrado linfocitario, evidenciándose una interacción estadísticamente significativamente con la sobrevida libre de enfermedad ($p=0,025$).

Estudios en pacientes con ganglios positivos

Estudios que evalúan la intensificación de la dosis

Existía una duda si la intensidad de la dosis y el incremento total de la dosis era importante en el resultado final en la paciente. Al respecto se diseñaron dos estudios aleatorizado, estos estudios tenían la intención de intensificar e incrementar la dosis total de la Ciclofosfamida en el esquema AC.

El primer estudio fue el NSABP B-22, pacientes con ganglios axilares histológicamente positivos que fueron aleatorizados a recibir:

- 1) Dosis usual o standard de AC, cuatro ciclos (A: 60 mg/m² y C: 600 mg/m²)
- 2) El mismo esquema de quimioterapia AC, recibiendo el doble de dosis de la Ciclofosfamida en los primeros dos ciclos (C:1.200 mg/m² x 2)
- 3) Esquema AC, con el doble de la dosis de la Ciclofosfamida en los cuatro ciclos (1.200 mg/m² x 4)

Todas las paciente igual o mayor a 50 años recibieron Tamoxifen 20 mg diarios (10 mg BID) por cinco años, así como también el tratamiento quirúrgico fue mastectomía preservadora y radioterapia al terminar el tratamiento de quimioterapia asignado.

Después de cuatro años de seguimiento no se demostró beneficio de la intensificación de la dosis (53). No hubo diferencia significativa entre los tres grupos en términos de SLE, SLE a distancia y SG, la toxicidad fue mayor en las que recibieron mayor dosis. Para el momento de concluir estos estudios ya había la disponibilidad de factores estimuladores de colonia.

El segundo estudio fue el NSABP B-25, pacientes con las mismas características al estudio anterior y diferencia en la intensificación de la dosis:

- 1) AC cuatro ciclos según el tercer esquema del estudio anterior, con el doble de la dosis de la Ciclofosfamida en los 4 ciclos ($1.200 \text{ mg/mt}^2 \times 4$)
- 2) AC cuatro ciclos, recibiendo el doble de dosis de la Ciclofosfamida en los primeros dos ciclos ($C: 2.400 \text{ mg/mt}^2 \times 2$)
- 3) AC cuatro ciclos, con el doble de la dosis de la Ciclofosfamida en los cuatro ciclos ($2.400 \text{ mg/mt}^2 \times 4$)

En los tres grupos las pacientes recibieron profilácticamente G-CSF —factores estimulantes de colonia—, en los tres grupos las pacientes mayores de 50 años recibieron Tamoxifen 20 mg diarios (10 mg BID) por cinco años, el tratamiento local fue similar, cirugía preservadora y radioterapia al terminar quimioterapia.

El resultado de este estudio se publicó y con resultado similar al estudio B-22. Donde no demostraron beneficio en la intensificación o incremento de la dosis total con la Ciclofosfamida en el esquema AC (54).

Estudios de evaluación de los taxanos como terapia adyuvante

Debido a los decepcionantes resultados de los estudios con dosis intensas en pacientes con cáncer ganglios positivos y con la introducción de nuevos agentes terapéuticos y nuevos mecanismos de acción, los Taxanos representaron una importante alternativa dentro de los agentes disponibles, parecían poseer las mejores propiedades antitumorales. Los datos preclínicos y estudios clínicos en cáncer de mama avanzado indicaban que estos agentes tenían una actividad antitumoral significativa.

Por lo que en 1995, el NSABP inició un estudio aleatorizado, NSABP B-28 para evaluar la utilidad del Paclitaxel (Docetaxel) a continuación del esquema AC de quimioterapia a dosis normales. Las pacientes elegibles serían asignadas aleatoriamente a recibir el esquema normal de cuatro ciclos de AC o el esquema de cuatro ciclos a dosis normales de AC seguido de cuatro ciclos con Paclitaxel (225 mg/mt²) dados en tres horas.

Al igual que en los estudios anteriores, se administraría Tamoxifen (20 mg/día) por cinco años a las pacientes mayores de 50 años RE o RP positivos. Todas las pacientes serían tratadas con cirugía preservadora de mama y radioterapia luego de completar la quimioterapia asignada.

El estudio concluido en 1998 y cuyos resultados fueron presentados en reunión de ASCO con más cinco años de seguimiento, demostraron una mejoría significativa en la SLE en el grupo asignado al esquema AC + Paclitaxel, pero no hubo una diferencia significativa en la sobrevida para ese momento (55) (56).

El siguiente paso lógico en el desarrollo de los Taxanos como terapia adyuvante, era compararlo los esquemas secuenciales AC-Taxanos con combinaciones de Taxanos con otros agentes activos existentes como la Doxorubicina.

Basados en los estudios anteriores en fase II y III (57), se diseñó un estudio NSABP B-30, para comparar los esquemas:

1. AC x 4 ciclos, seguido de Docetaxel x 4 ciclos
2. Doxorubicina (A) (50 mg/mt²) + Docetaxel (T) (75mg/mt²) x 4 ciclos
3. Doxorubicina (A) (50 mg/mt²) + Docetaxel (T)(75 mg/mt²) + Ciclofosfamida (500mg/mt²) x 4 ciclos.

El estudio fue iniciado en 1999 y después de 73 meses de seguimiento con el esquema AC- seguido de Docetaxel (T) hubo una mejoría del 14 % en la sobrevida global comparado con el grupo que recibió el triple tratamiento ACT (HR 0,86 p=0,086) y 17 % de mejoría comparado con el esquema AT (HR 0,83 p=0,034).

El esquema AT no demostró ser inferior al esquema triple de ATC (58).

El esquema secuencial AC seguido de T. (Doxorubicina) (AC-T) demostró una ventaja significativa en la SLE, 17 % de mejoría vs. TAC (HR 0,83, p= 0,006) y 20 % de mejoría vs. AT (HR 0,80 p=0,001), no demostrándose inferioridad del esquema AT en relación al TAC.

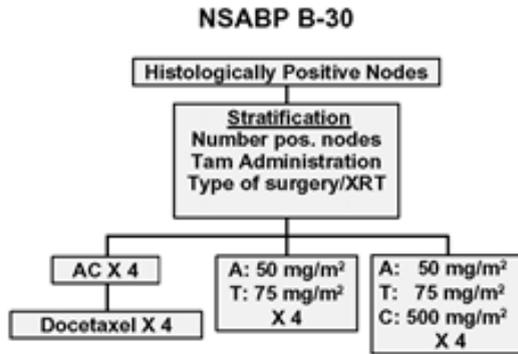


Gráfico 15.

Analizando el primer sitio de recurrencia mostró que las pacientes bajo el esquema triple ACT tuvieron una mayor frecuencia de recurrencia regional (35 vs. 22 para AT y 16 para AC-T, $p=0,02$). El esquema AT fue asociado a una significativa frecuencia de recurrencia a distancia (280 vs 257 con ACT y 218 con AC-T, $p=0,009$).

Estudios evaluatorios de terapias biológicas

Desde la pasada década ha habido una explosión de las terapias dirigidas biológicamente que son una promesa en mejorar la eficacia de la terapia adyuvante sin incrementar la toxicidad. Varios enfoques han sido validados en la terapia de enfermedad avanzada y están siendo evaluadas en estudios adyuvantes. La evaluación productos tales como Trastuzumab, Palbociclib, Lapatinib, Pertuzumab, Neratinib y los Bifosfonatos en la terapia adyuvante representan un ejemplo de las terapias biológicas que han sido evaluadas.

Durante la década de los años noventa, una gran cantidad de información soportan el rol del encogen HER-2/neu en el cáncer de mama tanto como predictor a la eficiencia con la quimioterapia con antraciclinas (59) (60) como también al desarrollo de terapias biológicas dirigidas (61) (62). También se sabe que la sobreexpresión de HER-2/neu es indicativa de quimioresistencia. La hipótesis era que terapias dirigidas al HER-2/neu con anticuerpos inhibitorios como el Trastuzumab —anticuerpos monoclonales humanizados contra el dominio extracelular del HER-2/neu— podría superar la resistencia y aumentar el efecto de la quimioterapia. En la enfermedad avanzada el trastuzumab tiene actividad como agente y aumenta significativamente la eficacia de la quimioterapia; sin embargo, estos avances fueron

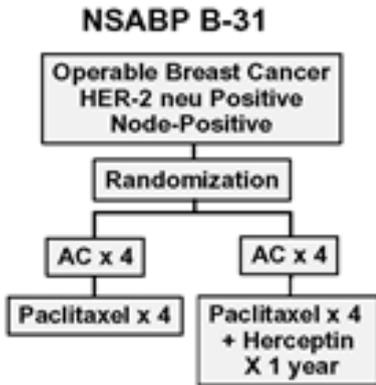


Gráfico 16.

de Paclitaxel (Docetaxel) luego del Trastuzumab comparado con el esquema de AC seguido del Paclitaxel solamente. El principal objetivo de la segunda parte era comparar ambos esquemas de tratamiento en términos de eficacia.

Los resultados fueron significativos con una reducción de riesgo de recurrencia del 52 % comparado con el grupo control y la prolongación de sobrevida en un 20 %.

Existe una cantidad de estudios relacionados con estos agentes biológicos tenemos como ejemplo en el contexto metastásico los siguientes estudios (63).

Paloma-1 Letrozol con o sin Palbociclib como terapia de primera línea para el cáncer de mama metastásico. La mejor tasa de respuesta global fue del 43 % para la combinación frente al 33 % para el letrozol solo. La tasa de beneficio clínico —respuesta completa y parcial más enfermedad estable— fue del 81 % frente al 58 %, respectivamente. El análisis de subgrupos mostró que el beneficio de supervivencia libre de progresión para la combinación fue constante en todos los subgrupos, incluida la edad, los sitios de enfermedad metastásica y las terapias adyuvantes previas o la ausencia de terapia adyuvante.

En *Paloma-3*, 521 mujeres con cáncer de mama metastásico ER-positivo que habían progresado con un inhibidor de la aromatasas no esteroideo, fueron aleatorizadas a Fulvestrant con o sin Palbociclib. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) con Fulvestrant más Palbociclib fue de 9,2 meses, en comparación con 3,8 meses con Fulvestrant solo ($p < 0,000001$). La toxicidad fue la esperada, con un 62 % de pacientes que

asociados a un aumento en la cardiotoxicidad, particularmente en esquemas combinados con antraciclinas y trastuzumab.

Para evaluar esta respuesta se diseñó el estudio NSABP B-31, para evaluar el rol del Trastuzumab como terapia adyuvante.

El estudio se condujo en dos partes. El principal objetivo de la primera parte era evaluar la seguridad cardíaca en el esquema AC seguido

experimentaron neutropenia de grado 3 o 4 con Palbociclib, mientras que solo un 0,6 % presentaron fiebre y neutropenia.

Marianne. Combinación de anticuerpo-fármaco para el cáncer de mama metastásico HER2-positivo, evaluó Docetaxel + Trastuzumab, TDM-1 y Pertuzumab TDM-1 como terapia de primera línea para el cáncer de mama metastásico HER2-positivo, de los 1.095 pacientes incluidos en este estudio no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de progresión en ninguno de los tres grupos: 13,7 meses para Docetaxel-Trastuzumab; 14,1 meses para TDM-1 ($p = 0,31$) vs Docetaxel + Trastuzumab); y 15,2 meses para TDM-1 + pertuzumab ($P = 0,14$ versus docetaxel-trastuzumab) el estudio MARIANNE es un ejemplo de una inesperada decepción.

El estudio *Emilia* y los datos aleatorizados de fase II de TDM-1 en el contexto de cáncer de mama metastásico HER2-positivo de primera línea sugirieron un beneficio de SLP de 14 meses, en comparación con 12 meses con docetaxel-trastuzumab.

Sin embargo, en el estudio *Cleopatra*, Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel (THP) vs Docetaxel + Trastuzumab, el triple combinado parece tener una mejor eficacia 56 meses que Docetaxel-Trastuzumab 40 meses. No hay comparaciones de THP versus TDM-1 o pertuzumab TDM-1, así que por ahora parece que la recomendación de primera línea de Pertuzumab para la terapia de cáncer de mama metastásico HER2-positivo permanece sin cambios para la mayoría de los pacientes.

El estudio *Hera* demostró que dos años de Trastuzumab adyuvante no tuvo ningún beneficio sobre un año de tratamiento.

El estudio *Altto* no demostró ningún beneficio para la combinación adyuvante de Lapatinib y Trastuzumab vs. Trastuzumab solo.

El estudio *ExteNET* del adyuvante Neratinib después de 1 año de Trastuzumab adyuvante fue recibido con interés. Neratinib es un inhibidor irreversible del dominio de kinasa intracelular de la molécula de HER2. Este beneficio pareció estar limitado al subgrupo ER-positivo / HER2-positivo en este ensayo, y la mayor parte del beneficio fue el resultado de una reducción en la recurrencia a distancia (52 vs 73 eventos). Sin embargo, aproximadamente el 40 % de los pacientes que recibieron Neratinib experimentaron diarrea considerable, grado 3 o 4.

Estudios evaluatorios de terapia adyuvante con bifosfonatos

Los bifosfonatos son una clase de drogas emergentes con un gran potencial en mejorar el cáncer de mama sin los efectos adversos en términos de calidad de vida y sin toxicidad. Los bifosfonatos actúan inhibiendo la función de los osteoclastos con una subsecuente reducción en la pérdida ósea. Se ha encontrado su efecto en pacientes con enfermedad de Paget, osteoporosis y enfermedad maligna ósea. Otro de los mecanismos de acción incluye una reducción en la adhesión de las células malignas al hueso como también una disminución de la estimulación de los osteoclastos y absorción, produciendo una protección contra la acción de los osteoclastos.

Los bifosfonatos han demostrado reducir complicaciones esqueléticas en varias enfermedades malignas.

Estudios han demostrado que el uso de bifosfonatos como el Clodronato oral, reduce la incidencia de nuevas metástasis en paciente con cáncer mama recurrente y han mostrado reducir la incidencia de recaídas óseas, después de siete años de seguimiento hay un beneficio significativo en la sobrevida en paciente que reciben clodronato (64), aunque hay estudios que no demuestran este beneficio.

Basado en esta información y aunque los resultados son controversiales se diseñó el protocolo NSABP B-34, estudio doble ciego para determinar efecto del Clodronato oral como terapia adyuvante. El principal objetivo era evaluar si la administración del Clodronato por tres años solo o en combinación a la quimioterapia adyuvante reduciría la incidencia de metástasis esqueléticas y la mejoría en la SLE el objetivo secundario era determinar si

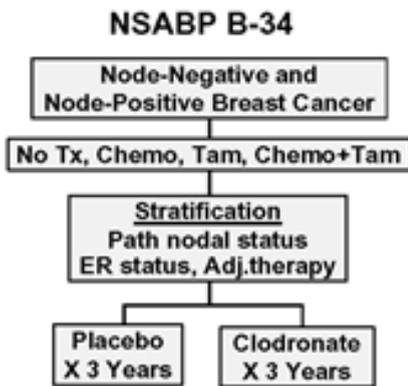


Gráfico 17.

la administración del Clodronato mejoraría la SG, reducción de metástasis no esqueléticas, prevención de eventos esqueléticos, mejoría en la calidad de vida y la reducción de pérdida ósea en un subgrupo de pacientes. Igualmente se necesitan los estudios evaluatorios de Bifosfonatos más potentes como el Risedronato, Zoledronato.

Los resultados de estos estudios aquí expuestos han contribuido a una reducción en la extensión local de la cirugía tanto para lesiones invasivas

como no invasivas, el uso efectivo de la radioterapia en el control de la recurrencia local en la cirugía preservadora y lo más importante, en la mejoría en la sobrevida global con el uso de la terapia sistémica en pacientes con ganglios positivos como negativos.

Con los estudios realizados y en desarrollo igualmente han contribuido en la reducción de la extensión quirúrgica local con el uso de la quimioterapia neoadyuvante. Por otro lado, conocer y optimizar los beneficios y posibles usos de la quimioterapia adyuvante, terapia hermanal y el uso de terapias nuevas como molecular, bifosfonatos. Se espera que con estas estrategias se logren mejores resultados con menor morbilidad y maximizar sus beneficios.

Bibliografía

1. Halsted W.S., Results of operation for cure of cancer of the Breast performed at Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. *Ann Surg* 1894; 20:497-555.
2. Meyer W., An improved method of the radical operation for carcinoma of the breast. *Med Rec.* 46:746-749,1894.
3. Patey D.H., Dyson W.H., Prognosis of carcinoma of the breast in relation to type of operation performed. *Br. J. Cancer* 1948;2:7-13.
4. Urban J.A. "Radical excision of the chest wall of mammary cancer". *Cancer* 1951,4:1263.
5. Auchinclos H., Significance of location and number of axillary metastasis in carcinoma of the breast, a justification for a conservative operation. *Ann Surg* 1963; 158:37-46.
6. Holland R., Sollce HJV, Mravanal M. et al, Histologic multifocality of Tis T1-2 breast carcinomas. *Cancer* 1985;56:979.
7. Holland R., Connolly J.L., Gelman R. et al, The presence of an extensive intraductal component following a limited excision correlates with prominent residual disease in the remainder of the breast. *J. Clin. Oncol.*1990;8:113.
8. Fisher B., Jeong J.H., Anderson S., Bryant J., Fisher E.R., Wolmark N., Twenty five year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy and total mastectomy followed by irradiation. *N. Engl. J. Med.* 2002;347:567-575.

9. Fisher B., Anderson S., Bryant J., Margolese R.G., Deutsch M., Fisher E.R., Jeong J.H., Wollmark N., Twenty year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy and lumpectomy plus irradiation for the treatment in invasive breast cancer. *N. Engl J. Med.* 2002; 347:1233-1241.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (E.B.C.T.C.G.) . Effect of radiotherapy and of difference in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: an overview of the randomized trials. *The Lancet* 2005;366:9503:2087-2106.
11. Keisch M., Vicini F., Kuske R.R., et al. Initial clinical experience with the MammoSite breast brachytherapy applicator in woman with early-stage breast cancer treated with breast-conserving therapy.. *Int.J. Radiat Oncol. Boil Phys.* 2003;55:289.
12. Veronesi U., Gatti G., Luini A., Intra M., Cioccia M., Sasnchez D., Zurrida S., Navarro S. , Orecchia R. Full-Dose intraoperative radiotherapy with electrons during breast-conserving surgery. *Arch Surg.* 2003;138:1253-1256.
13. Fisher B., Bryant J., Digman J.J., Wickerham D.L., Mamounas E.P. , Fisher E.R., Margolese R.G., Nesbitt L., Paik S., Pisansky T.M., Wolmark N., N.S.A.B.P. : Tamoxifen , radiation therapy or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in woman with invasive breast cancer of one centimeter or less. *J. Clin. Oncol.* 2002;20:4141-4149.
14. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, Rose C, Andersson M, Bach F, Kjaer M, Gadeberg CC, Mouridsen HT, Jensen MB, Zedeler K: Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997; 337:949–955.
15. Ragaz J, Jackson SM, Le N, Plenderleith IH, Spinelli JJ, Basco VE, Wilson KS, Knowling MA, Coppin CM, Paradis M, Coldman AJ, Olivetto IA: Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997;337:956–962.
16. Giuliano AE, Jones RC, Brennan M, Statman R: Sentinel lymphadenectomy in breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2345–2350.

17. Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrada S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P: Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet* 1997;349:1864–1867.
18. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N: Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001;28:400–418.
19. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Mamounas E, Costantino J, Poller W, Fisher ER, Wickerham DL, Deutsch M, Margolese R, Dimitrov N, Kavanah M: Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. *J Clin Oncol* 1998.
20. Fisher ER, Dignam J, Tan-Chiu E, Costantino J, Fisher B, Paik S, Wolmark N: Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) eight-year update of Protocol B-17: intraductal carcinoma. *Cancer* 1999;86:429–438.
21. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451–1467.
22. Cyclophosphamide and tamoxifen as adjuvant therapies in the management of breast cancer. CRC Adjuvant Breast Trial Working Party. *Br J Cancer* 1988;57:604–607.
23. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Mamounas E, Smith R, Begovic M, Dimitrov NV, Margolese RG, Kardinal CG, Kavanah MT, Fehrenbacher L, Oishi RH: Tamoxifen in treatment of intraductal breast cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-24 randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1993–2000.
24. Fisher B, Land S, Mamounas E, Dignam J, Fisher ER, Wolmark N: Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the national surgical adjuvant breast and bowel project experience. *Semin Oncol* 2001;28:400–418.
25. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998;351:1451–1467.

26. Cyclophosphamide and tamoxifen as adjuvant therapies in the management of breast cancer. CRC Adjuvant Breast Trial Working Party. *Br J Cancer* 1988;57:604–607.
27. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371–1388.
28. Allred DC, Bryant J, Land S, Paik S, Fisher E, Julian T, Margolese R, Smith R, Mamounas T, Osborne CK, Fisher B, Wolmark N: Estrogen receptor expression as a predictive marker of the effectiveness of tamoxifen in the treatment of DCIS: Findings from NSABP Protocol B-24. 25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 11–14, 2002, Abst 30.
29. Baum M, Budzar AU, Cuzick J, Forbes J, Houghton JH, Klijn JG, Sahmoud T; ATAC Trialists' Group: Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002;359:2131–2139.
30. Fisher B, Redmond C, Dimitrov NV, Bowman D, Legault-Poisson S, Wickerham DL, Wolmark N, Fisher ER, Margolese R, Sutherland C, et al: A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. *N Engl J Med* 1989;320:473–478.
31. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, Anderson S, Mamounas E, Wickerham DL, Wolmark N: Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:62–66.
32. Fisher B, Anderson S, Tan-Chiu E, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, Dimitrov NV, Atkins JN, Abramson N, Merajver S, Romond EH, Kardinal CG, Shibata HR, Margolese RG, Farrar WB: Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001;19:931–942.

33. Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, Dimitrov NV, Wolmark N, Wickerham DL, Fisher ER, et al: A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989;320:479–484.
34. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, Anderson S, Mamounas E, Wickerham DL, Wolmark N: Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:62–66.
35. Swain SM, Wilson J, Eleftherios M, Bryant J, Wickerham L, Fisher B, Wolmark N, Cancer Therapeutics Branch, NCI, Bethesda, MD; National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Biostatistical Center and University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; Aultman Cancer Center, Canton, OH; NSABP Operations Center and Allegheny General Hospital, Pittsburgh, PA: Estrogen receptor (ER) status of primary breast cancer is predictive of ER status of contralateral breast cancer (CBC). American Society of Clinical Oncology (ASCO), Orlando, FL, May 18–21, 2002, Abst 150.
36. Fisher B, Dignam J, Bryant J, DeCillis A, Wickerham DL, Wolmark N, Costantino J, Redmond C, Fisher ER, Bowman DM, Deschenes L, Dimitrov NV, Margolese RG, Robidoux A, Shibata H, Terz J, Paterson AH, Feldman MI, Farrar W, Evans J, Lickley HL: Five versus more than five years of tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen receptor-positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1529–1542.
37. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, Anderson S, Mamounas E, Wickerham DL, Wolmark N: Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001; 30:62–66.
38. Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N: Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:684–690.
39. Buzdar A, Douma J, Davidson N, Elledge R, Morgan M, Smith R, Porter L, Nabholz J, Xiang X, Brady C: Phase III, multicenter, double-blind, randomized study of letrozole, an aromatase inhibitor, for advanced breast cancer versus megestrol acetate. *J Clin Oncol* 2001; 19:3357–3366.

40. Kaufmann M, Bajetta E, Dirix LY, Fein LE, Jones SE, Zilembo N, Dugardyn JL, Nasurdi C, Menzel RG, Cervek J, Fowst C, Polli A, di Salle E, Arkhipov A, Piscitelli G, Miller LL, Massimini G: Exemestane is superior to megestrol acetate after tamoxifen failure in postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III randomized double-blind trial. The Exemestane Study Group. *J Clin Oncol* 2001;19:2596–2606.
41. Reviewer: John P. Plastaras, MD, PhD. The Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania Posting Date: December 16, 2006
42. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, DeCillis A, Emir B, Wickerham DL, Bryant J, Dimitrov NV, Abramson N, Atkins JN, Shibata H, Deschenes L, Margolese RG: Tamoxifen and chemotherapy for lymph node-negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1673–1682.
43. Fisher B, Rockette H, Robidoux A, Margolese R, Cruz A, Hoehn J, Boysen D, Mamounas E, Wickerham DL, DeCillis A: Effect of preoperative therapy for breast cancer (BC) on local-regional disease: First report of NSABP B-18. Program Proceedings of the 30th Annual ASCO Meeting, Dallas, TX, May, 13, 1994, Abst 57.
44. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB Jr, Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV: Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15:2483–2493.
45. Wolmark N, Wang J, Mamounas E, Bryant J, Fisher B: Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;30:96–102.
46. Fisher B, Mamounas EP: Preoperative chemotherapy: a model for studying the biology and therapy of primary breast cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13:537–540.
47. Mamounas EP: NSABP Protocol B-27. Preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide followed by preoperative or postoperative docetaxel. *Oncology (Huntingt)* 1997;11:37–40.

48. NSABP: The effect on primary tumor response of adding sequential Taxotere to Adriamycin and cyclophosphamide: preliminary results from NSABP protocol B-27. 24th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 10–13, 2001, Abst 5.
49. Waqar Haque Vivek Verma Sandra Hatch V. Suzanne Klimberg E. Brian Butler Bin S. The. Response rates and pathologic complete response by breast cancer molecular subtype following neoadjuvant chemotherapy Breast Cancer Research and Treatment. August 2018, Volume 170, Issue 3, pp 559–567.
50. R Gomez-Wolff, H Garcia and C Ossa. Impact of “immunohistochemistry-based molecular subtype” on chemo-sensitivity and survival in Hispanic breast cancer patients following neoadjuvant chemotherapy (NAC) Abstract P5-16-20.
51. Yan Mao, Qing Qu, Yuze Zhang, Junjun Liu, Xiaosong Chen, Kunwei Shen. The Value of Tumor Infiltrating Lymphocytes (TILs) for Predicting Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis December 12, 2014. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115103>.
52. Loi S. Michies S, Salgado R., Sirtanone N. Jose. , FUMgLLI d. Et al. tumor infiltrating lymphocytes in advanced HER 2 positive breast cancer: Results from the FinHer trial. *Ann Oncol.* 2014, 25 (8):1544-50.
53. Fisher B, Anderson S, Wickerham DL, DeCillis A, Dimitrov N, Mamounas E, Wolmark N, Pugh R, Atkins JN, Meyers FJ, Abramson N, Wolter J, Bornstein RS, Levy L, Romond EH, Caggiano V, Grimaldi M, Jochimsen P, Deckers P: Increased intensification and total dose of cyclophosphamide in a doxorubicin-cyclophosphamide regimen for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-22. *J Clin Oncol* 1997; 15:1858–1869.
54. Fisher B, Anderson S, DeCillis A, Dimitrov N, Atkins JN, Fehrenbacher L, Henry PH, Romond EH, Lanier KS, Davila E, Kardinal CG, Laufman L, Pierce HI, Abramson N, Keller AM, Hamm JT, Wickerham DL, Begovic M, Tan-Chiu E, Tian W, Wolmark N: Further evaluation of intensified and increased total dose of cyclophosphamide for the treatment of primary breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-25. *J Clin Oncol* 1999; 17:3374–3388.

55. Mamounas E: Interim analysis of NSABP B-28. 2000 NIH Consensus Development Conference on Adjuvant Breast Cancer Treatment, Bethesda, MD. 2000.
56. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky BC, Fisher J, Atkins N, Fehrenbacher L, Raich PC, Yothers A, Soran N, Wolmark: Paclitaxel (T) following doxorubicin/cyclophosphamide (AC) as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28. 39th Annual Meeting, American Society of Clinical Oncology (ASCO), Chicago, IL, May 31–June 3, 2003.
57. Mackey JR, Paterson A, Dirix LY, Dewar J, Chap L, Martin M, Chan S, Tang S-C, Dugan W, Gil M, Zaluski J, Russell C, Vogel C, Efremidis A, Appia F, Brunel E, Hatteville L, Azli N, Nabholz J-M: Final results of the phase III randomized trial comparing doxorubicin (T), doxorubicin (A) and cyclophosphamide (C) to FAC as first line chemotherapy (CT) for patients (pts) with metastatic breast cancer (MBC). American Society of Clinical Oncology (ASCO), Orlando, FL, May 18–21, 2002, Abst 137.
58. Swain SM, et al “NSABP-B30, San Antonio Breast Cancer Symposium, SABCs 2008 Abstracts. 81s. Abstract 75).
59. Thor AD, Berry DA, Budman DR, Muss HB, Kute T, Henderson IC, Barcos M, Cirincione C, Edgerton S, Allred C, Norton L, Liu ET: erbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1346–1360.
60. Ravdin PM, Green S, Albain KS, Boucher V, Ingle J, Pritchard K, Shepard L, Davidson N, Hayes DF, Clark GM, Martino S, Osborne CK, Allred DC: Initial report of the SWOG biological correlative study of c-erb-2 expression as a predictor of outcome in a trial comparing adjuvant CAF T with tamoxifen (T) alone. American Society of Clinical Oncology (ASCO), Los Angeles, CA, May 17–19, 1998, Abst 374.
61. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, Robert NJ, Scholl S, Fehrenbacher L, Paton V, Shak S, Lieberman G, Slamon D: Efficacy and safety of Herceptin (humanized anti-Her2 antibody) as a single agent in 222 women with Her2 overexpression who relapsed following chemotherapy for metastatic breast cancer. American Society of Clinical Oncology (ASCO), Los Angeles, CA, May 17–19, 1998, Abst 376.

62. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, Fleming T, Eiermann W, Wolter J, Pegram M, Baselga J, Norton L: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783–792.
63. Adam M. Brufsky, Some Excitement, Some Disappointment. *Cancer Network*. Jul 15, 2015, Volume: 29, Issue: 7.
64. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, Gollan C, Goerner R, Wallwiener D, Kaufmann M, Bastert G: Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Engl J Med* 1998;339:357–363.

CAPÍTULO XXXIII
RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA

THAIS MORELLA REBOLLEDO

La utilización de radiaciones para el tratamiento del cáncer de mama se remonta históricamente desde el descubrimiento de los rayos X por William Conrad Röntgen en 1895 y es clásico el tratamiento de un cáncer avanzado de mama por Emil Grubbe en Chicago; así como tenemos referencias de la irradiación mamaria por campos tangenciales desde 1928 (1).

La radioterapia se fundamenta como arma terapéutica para el logro del control locoregional para esterilizar la enfermedad residual microscópica y multicéntrica y lograr la preservación de órganos con incidencias en el aumento de la sobrevida global (2) (3).

Asimismo la radioterapia es instrumento terapéutico curativo del cáncer de mama y dependiendo del estadio evolutivo de la enfermedad, logra la reducción del riesgo de recidiva local, mejora la sobrevida global y provee una efectiva paliación de síntomas molestos. Atendiendo a su papel en el control locoregional con un enfoque multidisciplinario —asociada a cirugía y/o quimioterapia— brindará una indicación: 1) curativa 2) paliativa 3) tratamiento único o asociada a quimioterapia (3) (4) (5).

Desde sus inicios, la radioterapia en el cáncer de mama estuvo relacionada con el desarrollo de la cirugía y atendiendo a su integración se le han definido como modalidades:

- 1) *Radioterapia preoperatoria*: lesiones en el límite de la operatividad y en pacientes con poca o ninguna respuesta a quimioterapia neoadyuvante.
- 2) *Radioterapia postoperatoria*: según el acto quirúrgico realizado, cirugía conservadora o mastectomía radical con el fin de tratar la enfermedad subclínica y de acuerdo a la extensión y el tamaño tumoral.
- 3) *Radioterapia como tratamiento único*: para pacientes con contraindicación quirúrgica y/o médica.
- 4) *Radioterapia paliativa*: en pacientes con metástasis a distancia o con recidivas locales, para disminuir o erradicar síntomas molestos.

Según las innovaciones tecnológicas y evolución de los equipos de tratamiento tanto de radioterapia externa como de braquiterapia, han aparecido nuevos sistemas de planificación y tecnologías de tratamiento tales como: la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), radioterapia guiada por imágenes (IGRT) y radiocirugía de la mama (5) (6) (7).

Atendiendo la evolución clínica del cáncer de mama se han descrito cuatro grandes entidades patológicas y las aplicaciones o indicaciones de la radioterapia se han definidos según esta forma de presentación en:

Carcinoma *in situ*; cáncer infiltrante localizado de estadios tempranos, carcinoma localmente avanzado y cáncer metastásico (7) (8) (9) (10).

I. Carcinoma *in situ* o estadio primario

Está definido como una enfermedad heterogénea confinada a la membrana basal ductal sin invasión al estroma, así también el carcinoma “no invasivo” de la mama se ha definido como la entidad en la cual hay presencia de células malignas dentro de los lóbulos o ductos de la mama sin que estas atraviesen o invadan la membrana basal, carece de invasión al estroma y por tanto no pueden producir metástasis y está confinado a la mama (11) (12).

El riesgo de progresión del Ca *in situ* hacia carcinoma infiltrante no ha sido bien establecido, se considera que en un 30 a 50 % de las pacientes con cáncer *in situ* dejadas a su evolución natural sin tratamiento pueden desarrollar cáncer invasor dentro de los diez años de seguimiento posterior al diagnóstico.

La difusión de campañas de pesquisa mamográfica de rutina en los últimos veinte años es lo que ha logrado la detección de lesiones mínimas de carcinoma *in situ* —alrededor de 1 cm de diámetro— con resultados de sobre vida libre de enfermedad de casi un 100 %; variando su presentación clínica entre la detección de una masa palpable, la enfermedad de Paget, como microcalcificaciones mamográficas o en menor cuantía como densidades asimétricas (12, 13).

Existen dos formas de carcinoma *in situ*, el ductal *in situ* (DIS) y el lobular *in situ* (LCIS). El DIS es la verdadera condición premaligna que puede progresar a enfermedad invasiva, mientras que el LCIS es considerado un marcador que incrementa el riesgo de cáncer de mama siendo apropiado llamarlo neoplasia lobular y su tratamiento no está recomendado de rutina estando en discusión su quimioprevención o la mastectomía bilateral profiláctica (13) (14).

El tratamiento ideal del carcinoma *in situ* (DIS) de la mama se ha constituido en el dilema de la mastología moderna y se ha de tomar en cuenta: información mamográfica en conjunto con la evaluación patológica de la biopsia y factores de riesgo para progresión hacia la infiltración o recidivas, por lo que siempre debe individualizarse su tratamiento.

Así, al evaluar los factores para definir la tendencia a la recidiva local, después de una escisión se ha orientado el diseño de sistemas o índices pronósticos atendiendo evaluar el grado nuclear y citológico, presencia de necrosis, amplitud de márgenes de la resección del tumor (15) (16) (17).

Silverstein y colaboradores establecieron un sistema con las características histopatológicas y le asignaron una carga del 1 al 3 para definir el Índice de VanNuys, el cual ha tenido modificaciones en cuanto a tamaño tumoral y amplitud de márgenes (17) (18) (19) (20).

En la evolución del tratamiento de esta entidad se han presentado evidencias para evaluar el riesgo de recidiva: meta análisis de Dunne et al (21), que considera los márgenes o el estudio EORTC-10853 que atiende a la edad, procedimientos diagnósticos, grado histológico, arquitectura: “Cribiforme o sólidos, con Comedonecrosis”, tipos de tratamiento: tumorectomía con o sin radioterapia (22).

Factores estos que han sido refrendados por estudios más recientes como los del metaanálisis de Wang (23) y los del Grupo Italiano de Radioterapia Oncológica, así como el de Alvarado et al que han hecho énfasis en la *edad* como factor pronóstico estadísticamente significativo (24) (25).

En cuanto al tratamiento quirúrgico

La mastectomía fue considerada durante mucho tiempo el tratamiento convencional para el carcinoma ductal *in situ* (CDIS) reconociéndole una efectividad para el control locoregional en diez años de un 96 % al 100 % y una tasa de mortalidad de 4 % o menos, sin que requiriese de radioterapia complementaria (26) (27) (28).

Para el carcinoma ductal *in situ* la mastectomía debe reservarse a la minoría de casos que se presentan con microcalcificaciones difusas en toda la mama o ante un gran volumen tumoral palpable, y si la cosmesis es inaceptable al buscar márgenes quirúrgicos libres o negativos o que existan contraindicaciones médicas para recibir radioterapia (10) (29).

La cirugía preservadora o conservadora de la mama consistente en: resección tumoral con márgenes libres y administración de radioterapia postoperatoria, ha devenido en el tratamiento ideal para la mujer con diagnóstico de cáncer *in situ* de la mama (CDIS) y su aprobación, se extrapoló de los estudios del NSABPB-06, el cual fue para evaluar este tratamiento en el cáncer invasivo y del mismo se originó el estudio específico NSABPB-17 en 1985, para definir el papel de la radioterapia después de un tratamiento preservador de la mama en un carcinoma ductal *in situ* y en el cual se obtuvo una tasa de recidiva local a los doce años de 32 % sin radioterapia vs 16 % con radioterapia; resultados estos similares a los que muestran los estudios del EORTC 10853206, con lo cual se consolidó a la radioterapia como una terapéutica útil para disminuir las recidivas locales después de cirugías preservadoras de la mama (29) (30) (31) (32).

Radioterapia Post Cirugía Preservadora en Ca Insitu:

La radioterapia después de una cirugía preservadora o conservadora de la mama en el carcinoma ductal *in situ* es la misma utilizada para el cáncer de mama invasivo: inclusión de toda la mama por campos tangenciales opuestos para recibir una dosis total de entre 4.500 a 5.000cGy (45-50Gy) o 5.040cGy (50,4Gy) atendiendo a fracciones de 180 o 200cGy; administradas en cuatro y media a cinco semanas de tratamiento —25 a 28 sesiones— con una dosis adicional o *boost* al lecho tumoral de 1.000 a 1.400cGy; debiendo comenzar el tratamiento si hay buena cicatrización entre la tercera y cuarta semana posterior a la cirugía. Si la cirugía realizada fue una mastectomía, no hay indicación de radioterapia postoperatoria (9) (10) (16) (31) (32).

II. Cáncer de mama invasivo localizado de estadios tempranos (estadios I y II)

La definición de cáncer de mama invasivo, localizado, temprano o precoz es la de “lesión maligna que invade el estroma con un tamaño no mayor de 5 cm y que no ha afectado mas allá de la cadena ganglionar-homolateral; con la característica de ganglios móviles” (31) (32). Esta entidad del cáncer de mama es la que ha tenido numerosos y significativos cambios en su tratamiento, partiendo de la década de los setenta con los estudios históricos de los pioneros de la cirugía preservadora o conservadora de la mama —Amalric, Calle y Pierquin de los Institutos de Marcella, Paris y Toronto— sin olvidar los trabajos precursores a mediados del siglo XX de Geoffrey Keynes, Vera Peters, Mustakalio y Baclesse; refrendados por la publicación

de Fisher con los resultados del NSABP el cual fue el análisis más extenso sobre la cirugía conservadora realizado en Norteamérica (9) (10) (32) (33).

Es con el desarrollo de la mamografía y su utilización en las campañas de pesquisa, junto a la cultura de la evaluación periódica, la que ha logrado que se detecten lesiones tumorales cada vez más tempranas o precoces o hasta en etapa no invasivas originando el desarrollo de cirugías de la mama más limitadas con conservación o preservación del órgano: resección del tumor localizado con márgenes histológicos libres de enfermedad y con buen efecto cosmético en conjunto a una radioterapia complementaria bajo protocolos de tratamientos enfocados multidisciplinariamente —cirujanos, radioncólogos, oncólogos médicos, patólogos, radiólogos, médicos nucleares—.

Procedimiento este sometido a innumerables estudios a lo largo de más de veinte años de seguimiento Milán I (34) (35) Instituto Gustavo-Roussy (36), NSABPB06 (29) (37) (38) Instituto Nacional del cáncer de los Estados Unidos (39), EORTC (40) (41) Grupo cáncer de mama Danes (42) y otros metanálisis que probaron su eficacia en brindar una sobrevida equivalente a la de la mastectomía radical aunado a una baja incidencia de recidivas locales y resultados cosméticos exitoso (37) (43).

Radioterapia en el Ca de mama estadios I y II

Atendiendo al tipo de tratamiento quirúrgico empleado —mastectomías radicales, radicales modificadas vs cirugía preservadora o conservadora de la mama— se define la indicación de la radioterapia como una cirugía preservadora o conservadora de la mama, se irradia la mama preservada y ante una mastectomía radical o radical modificada con criterio de irradiación, la indicación es la de irradiar la pared costal.

Radioterapia en mama preservada

Ante toda cirugía preservadora, la mama debe ser siempre irradiada como tratamiento complementario a los fines de lograr el control locoregional. La omisión de la radioterapia es inapropiada si no se plantea dentro de estudios clínicos de investigación y en casos muy seleccionados de pacientes con contraindicaciones medicas por enfermedades intercurrentes o en mujeres mayores de 70 años de edad —con bajo riesgo de recidiva— y con factores de bajo riesgo, como receptores de estrógeno positivos (44) (45).

Es claro que el efecto fundamental de la radioterapia en el tratamiento conservador o preservador de la mama es para el control local y sobre la

reducción de la recidivas locales pero también se ha demostrado que mejora la sobrevida global en el meta análisis de Ving-Hung y colaboradores, corroborado por el Early Breast cáncer Trialists Collaborative Group, dichos estudios sustentan que una de cada cuatro pacientes que se le previene de recidiva local con la irradiación se le evita la muerte, independientemente de otros indicadores pronósticos (46) (47) (48).

Las informaciones de aumento de mortalidad por toxicidad de origen vascular están en relación con las técnicas del tratamiento radiante utilizadas y en la medida que se aplique una radioterapia de alta precisión tridimensional y con planificación conformada, con histogramas de dosis-volumen administrando una baja dosis a los órganos a riesgo —corazón, pulmón— esta toxicidad disminuye (45) (46) (49) (50).

En cuanto a las técnicas, la más ampliamente aceptada es la irradiación de toda la mama y la pared costal, con una pequeña porción de pulmón —no mayor de 3 cm y no menos de 1,5 cm— mediante campos tangenciales opuestos, externo-interno.

Las dosis programada empleada con más frecuencia consiste en administrar 45 a 50 o 50,4 Gy a toda la mama durante 5 a 6 semanas, a dosis diarias o fracción de 1,8 a 2 Gy; con una dosis adicional o de refuerzo al lecho tumoral de 14 a 16 Gy, lo cual ha demostrado mejorar el control local de la enfermedad con una mayor reducción de riesgo en pacientes menores de 40 años a la dosis de 16 Gy (51).

El inicio de la radioterapia, si no se administra quimioterapia, debe comenzar si hay buena cicatrización entre la tercera y cuarta semana posterior a la cirugía y no más allá de 6 semanas después del acto quirúrgico. Retardos de más de 3 meses se han asociado a una disminución de la sobrevida y/o del control local de la enfermedad, así como también lo tienen las interrupciones del tratamiento (52) (53) (54) (55).

Planificaciones especiales

- *Hipofraccionamiento*

Mediante estudios aleatorizados se ha evaluado utilizar esquemas de hipofraccionamiento en los que se administran fracciones mayores de 2 Gy, con lo cual se reduce el tiempo total de tratamiento sin observar diferencias significativas en cuanto a control local ni a resultados cosméticos, constituyéndose en una alternativa terapéutica aceptable por la repercusión que tiene

en cuanto a reducción de gastos, de recursos y mayor cobertura de pacientes con un menor tiempo terapéutico para las pacientes (56) (57) (58) (59). Los esquemas propuestos mas aceptados son 42,5 Gy en dieciséis fracciones, 41,6 Gy o 39 Gy en trece fracciones, 40 Gy en quince fracciones, siendo este ultimo el más utilizado (57) (59). Asimismo, el estudio RTOG1005 (60) ha investigado la integridad de la radioterapia al hecho tumoral (*boost*) con la irradiación hipofraccionada de la mama, administrándola de manera concurrente o simultanea, consiguiendo resultados muy similares a los del tratamiento hipofraccionado con *boost* secuencial o posterior.

- *Radioterapia parcial acelerada de la mama*

Esta modalidad contempla la irradiación del cuadrante en donde se extirpó el tumor primario con una excisión extensa con márgenes, en pacientes con cáncer de mama en estadios tempranos localizados y muy bien seleccionados.

Este tratamiento se ha justificado, basado en el concepto de que las recidivas locales, después de la irradiación completa de una mama postcirugía preservadora, acompañada de biopsia de ganglio centinela (BGC) y/o de disección axila; ocurre en el mismo cuadrante donde se alojó el tumor primario (60) (61).

Entre las técnicas empleadas están: braquiterapia intracavitaria de balón (mamomsite), braquiterapia intersticial de dosis altas (múltiples catéteres) e irradiación de haz externo (fotones, electrones, protones o su combinación). Las dosis descritas varían de 34 Gy en diez fracciones dos veces/día para irradiación de haz externo, RT tridimensional (3D), conformada, de intensidad modulada (IMRT) y RT guiada por imágenes (IGRT).

La comparación de su eficacia con la radioterapia total de la mama vendrá dada por los resultados del NSABP-39 y el ROTG-0413 (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68). Hasta ahora, en los Estados Unidos se considera un tratamiento experimental que solo debe utilizarse en estudios clínicos aleatorizados debidamente autorizados y su ventaja principal es la reducción del tiempo total para la administración de la radioterapia: 6 semanas vs 5 días.

Son criterios de selección de la American Brachithery Society como de la American Society of Breast Surgery: pacientes mayores de 45 años con carcinoma ductal *in situ* o invasivo que mida 3 cm o menos en su dimensión mayor, con receptores hormonales positivos y para algunas Instituciones con menos de tres ganglios positivos (69) (70) (71).

- *Radioterapia intraoperatoria*

Consiste en la aplicación de una sola dosis de radioterapia, con electrones o rayos X de bajo voltaje, en el lecho operatorio, en el momento de la intervención, posteriores a la resección y confirmación histológica intraoperatoria de márgenes libres, con dosis únicas, que en electrones está por el orden de 2.000 a 2.400cGy, al cuadrante afecto.

Este tratamiento se aplica en el quirófano, bien con máquinas de ortovoltaje o con equipos diseñados especialmente de electrones para este tipo de terapia: aceleradores lineales, móviles con brazo robótico para administrar electrones con energías de 3 a 9 MeV. Otra alternativa es utilizar los equipos estándar de radioterapia con electrones, habilitando una sala operatoria cerca del bunker y trasladando la paciente solo para el momento de la radioterapia, con los cuidados necesarios de esterilización.

Esta técnica bien desarrollada en el Instituto Europeo de oncología de Milán, bajo la dirección del Dr. Veronesi y del Dr. Orecchia (72), busca también gerenciar el déficit de los servicios de radioterapia, muy común en la mayoría de los países, ya que las pacientes no ocuparían un puesto por 5 a 6 semanas en el servicio de radioterapia para su tratamiento posoperatorio. Por supuesto que la indicación de este tratamiento parcial de la mama no es válida para todas las pacientes, y tiene sus limitaciones principalmente en cuanto al tamaño de la lesión.

El análisis de la Sociedad Internacional de Radioterapia Intraoperatoria en el 2007 del IORT como refuerzo (*boost*), evaluando seis estudios europeos retrospectivos muestra una tasa de control local de 99,4 %; así también el del Instituto Europeo de Oncología de Milán para Radioterapia Intraoperatoria con electrones (ELIOT) presentan una baja tasa de toxicidad aguda sin recidivas (72) (73). Asimismo los resultados recientes del TARGIT Trialist Group y del IEO han sugerido tener cautela con este tratamiento, recomendando atenerse a las guías de consenso de la Sociedad Americana de Radioterapia Oncológica (ASTRO) la cual promueve una clasificación muy selectiva de pacientes adecuadas para el uso de este tratamiento (74) (75) (76).

III. Cáncer de mama localmente avanzado

Esta entidad oncológica del cáncer de mama comprende las pacientes que en un inicio van a un procedimiento quirúrgico, el cual generalmente es

una mastectomía radical modificada y aquellas que por el compromiso local, excluyen de entrada una conducta quirúrgica y van a procedimientos iniciales de tipo neo-adyuvantes, con quimioterapia o tratamientos preoperatorios con radioterapia.

Las pacientes deben ser subclasificadas en operables o inoperables según los criterios de inoperatividad y los signos de Haagensen.

En general todas las pacientes clasificadas en este estadio, deben recibir Radioterapia postoperatoria dentro del lapso de 12 a 16 semanas postcirugía.

Pacientes operables

- *Radioterapia posmastectomía*

La utilización de radioterapia después de una mastectomía ha sido un tema controversial y de permanentes debates, tomando en cuenta su utilidad en la prevención de la recidiva local y comprobada su eficacia en corto tiempo aun como tratamiento único —sin cirugía— o en pacientes con enfermedad localmente avanzada. En pacientes con mastectomía mas radioterapia, existen evidencias contundentes de control de la enfermedad a largo tiempo (77) (78).

Con la aparición del metanálisis de Cuzick en 1987 (79) que mostraba un aumento de la mortalidad posterior a mastectomía con radioterapia posoperatoria por toxicidad cardiovascular, la utilización de la radioterapia posmastectomía fue muy debatida y se hizo altamente selectiva. Con esta conducta, la aparición de las nuevas tecnologías de la radioterapia de alta precisión y con los resultados de dos estudios prospectivos de larga observación en 1997 como el estudio danés (DBCG-82) y el del grupo canadiense de la Columbia Británica (80) (81) echaron por tierra el concepto de la toxicidad cardiovascular de la radioterapia y reiteraron la utilidad de la radioterapia en el control loco regional estableciendo el concepto de que también mejora significativamente la sobrevida global.

Toda esta acción de la radioterapia postmastectomía fue respaldada por el metanálisis del Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG) (47) (82), que corroboró la acción del control local y de reducción de la mortalidad a los cinco años, a la vez que planteó la controversia junto a los trabajos norteamericanos de su utilidad en pacientes mastectomizadas que tuviesen de uno a tres ganglios positivos (83) (84).

En cuanto a esto el Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group en 2014 (85), presenta los resultados de la revisión de 8.135 pacientes entre 22 estudios que distribuyen pacientes al azar para radioterapia a pared costal mas regiones ganglionares después de mastectomía y disección axilar (nivel II) vs esta cirugía sin radioterapia mostrando que en las pacientes con ganglios negativos no tuvo efecto sobre recidivas locales global o mortalidad por cáncer, mientras que con 1-3 ganglios positivos axilares se reduce la tasa de recidiva y de muerte por cáncer; efecto este mayor en las pacientes con más de cuatro ganglios positivos (55).

El Consenso Venezolano toma en cuenta factores de riesgo y condiciones ginecológicas para decidir la radioterapia portmastectomía en los T2 NO y T1, T2 NI y siempre la indica en T3NO (55).

- *Radioterapia postmastectomía sin reconstrucción inmediata*

Se indica radioterapia a pared costal por campos tangenciales opuestos, utilizando energías de fotones —Co60, Aceleradores de 4-6Mev—, con fracciones de 180-200cGy hasta completar 4.500-5.040cGy, en 25-28 sesiones durante 4,5 a 5 semanas. Debe considerarse la delimitación y protección de los órganos a riesgo, pulmón, corazón etc.

La irradiación de la región supraclavicular se considera en todos los casos por la infiltración ganglionar presente.

Se utilizan bolus para mejorar la dosis a nivel de la piel a partir de los 2.500cGy de tratamiento. La dosis de refuerzo (*boost*) a la cicatriz de 1.000cGy disminuye la recidiva local en pacientes clasificados T3 o T4, con márgenes estrechos y presencia de ganglios positivos. El tratamiento de la región supraclavicular se realiza por un campo anterior directo angulado 10° para excluir medula espinal, y la dosis recomendada es de 5.040cGy a fracción de 180cGy/día (9) (86).

- *Radioterapia posmastectomía con reconstrucción inmediata*

Tomando en cuenta las tan debatidas modalidades de reconstrucción: tardía o inmediata, el uso de la radioterapia va a tener distintas implicaciones y resultados, pese a que ha sido demostrado que la irradiación de la mama con cirugía de aumento o con reconstrucción es bien tolerada (87).

La reconstrucción inmediata ha sido motivo de controversias debido a la incidencia de complicaciones con la radioterapia. Está claro que todos los pacientes deben recibir tratamiento con radioterapia externa a la pared costal y al área del drenaje linfático.

Es clásica la serie de Evans (88), que compara resultados en pacientes irradiadas con implantes y pacientes con implantes no irradiadas en relación con la aparición de contractura de la cápsula y/o dolor que requiere la remoción del implante —43 % en las irradiadas—, mientras que para Kuske (89) es de 50 % con excelentes resultados cosméticos en 49 % y una baja tasa de fibrosis y contractura con la técnica de TRM, considerando que existe mayor riesgo de contractura en la colocación de los implantes subcutáneos y los subpectorales. Cuidando la técnica de la radioterapia, dosis 4.500 a 5.000 cGY con fraccionamiento de 180 cGy/día, exclusión del colgajo miocutáneo con irradiación de supervoltaje y esperando una buena cicatrización para iniciar el tratamiento (90) (91), la radioterapia posmastectomía después de reconstrucción mamaria con colgajo miocutáneo de recto abdominal transversal (RAM) o dorsal, se puede utilizar de manera eficaz y con un buen resultado cosmético (92).

En la reconstrucción mamaria con implantes, numerosas series han demostrado buena tolerancia de la radioterapia en mastectomías radicales con reconstrucción inmediata mediante técnicas de rotación del colgajo (TRAM) que no utilicen prótesis o implantes, los cuales pueden presentar contractura de la capsula y/o dolor que conlleva a la remoción del implante. Por tanto, recomendamos “no colocar prótesis mamarias en la reconstrucción inmediata” (93).

En cuanto a las nuevas técnicas quirúrgicas de mastectomía con preservación de la piel más reconstrucción inmediata, se ha considerado su equivalencia con la mastectomía convencional en cuanto a presentación de recidiva local —6,2 vs 4.0 respectivamente— para estudios norteamericanos (94). En la modalidad de mastectomía con preservación de piel y pezón el metanálisis revisó la incidencia de recidivas en el complejo areola pezón después de su preservación así como el papel de la radioterapia después de una cirugía conservadora del complejo areola pezón y que formulan la necesidad de considerar factores como tamaño tumoral, multifocalidad y multicentricidad así como el estado de los ganglios linfáticos con una importante ventaja para la radioterapia postcirugía preservadora de la piel, en cuanto a disminuir la tasa de recidivas locales del año 2014 (95).

En cuanto a la indicación pos estadio y técnica a utilizar no hay en el caso de reconstrucciones con preservación de piel no hay consenso establecido, dejando claro que aquellos pacientes en los que se conserve la piel, esta debe ser incluida en el campo de tratamiento y la dosis recomendada es de 4.500-5.000cGy con exclusión de la reconstrucción (TRAM) a los 4.000cGy.

- *Radioterapia postcirugía preservadora en cáncer de mama localmente avanzado*

En aquellos casos en los cuales la cirugía no es factible como primer paso de tratamiento, se han desarrollado lo que conocemos como esquemas de tipo neoadyuvantes, que con quimioterapia, radioterapia o combinación de ambos procedimientos llevan a una reducción del tumor local que hace posible la conducta quirúrgica posterior. En los esquemas neoadyuvantes donde la quimioterapia logra respuestas parciales o completas y donde se realizan procedimientos quirúrgicos tipo mastectomía radical modificada, la indicación de radioterapia es formal; ya sea postcirugía o a la finalización de los esquemas de quimioterapia, si estos continúan posterior a la intervención, los campos de tratamiento, las dosis diarias y totales son las descritas en el segmento anterior para los casos de mastectomía radical modificada (96).

En algunos casos privilegiados, la conducta del grupo quirúrgico, viendo el nivel de respuesta de la lesión, es la de realizar una mastectomía parcial, tipo cuadrantectomía o tumorectomía mas la disección axilar, en este caso los campos, dosis diarias y totales son aquellos descritas para el tratamiento preservador de la mama. Existen pacientes en las que a pesar del uso de quimioterapia neoadyuvante la respuesta tumoral es nula o muy escasa, lo que no hace posible la cirugía; por lo cual, en estas pacientes se ha utilizado la radioterapia preoperatoria, convirtiendo algunas de ellas en casos operables. Se ha utilizado para tratamiento de enfermedad localmente avanzada la braquiterapia con implantes de iridio, de baja y alta tasa de dosis, con resultados bastantes favorecedores en el control local. En general, constituyen un exclusivo grupo de pacientes aquellas con respuesta completa posterior a quimioterapia neoadyuvante (96) (97) (98) (99).

Las técnicas de irradiación utilizadas para esta entidad son las mismas que las recomendadas en el tratamiento postcirugía preservadora en los estadios I y II. La mama debe irradiarse por campos tangenciales opuestos con una fracción de 180cGy/día, para un total de 4.500-5.000cGy, mas una dosis adicional al lecho de 1.000-1.400cGy, según factor edad; márgenes positivos o estrechos y debe incluirse las areas de drenaje ganglionar —axilar, supraclavicular, interpectoral y cadena mamaria— mediante técnicas especiales de acoplamiento de campos y combinando fotones y electrones (100).

Pacientes inoperables

Existe un subgrupo de pacientes que no pueden ser sometidas al tratamiento quirúrgico de inicio debido al tamaño y características infiltrativas

del tumor, con criterios de progresión de la enfermedad bajo tratamiento sistémico neoadyuvante o por alguna contraindicación médica, en las cuales la radioterapia es una efectiva herramienta terapéutica.

- *Radioterapia en pacientes inoperables*

En las pacientes técnicamente inoperables —Criterios de Haagensen— por las características infiltrativas del tumor o por progresión de la enfermedad post quimioterapia neoadyuvante o por contraindicación médica, que puedan ser tratados con radioterapia como tratamiento definitivo radical.

Deben recibir radioterapia por campos tangenciales a la mama, a las regiones ganglionares supraclavicular, región axilar y a la cadena mamaria interna si hay compromiso de la pared medial detectada por la clínica o por estudios imagenológicos.

La técnica radiante debe incluir toda la mama hasta 4.600-5.000cGy, cuando se realiza reducción al tumor para completar 6.000-6.600cGy.

Si hay un compromiso importante de piel —úlceras— puede requerir el uso de bolus en el 40 o 60 % de la dosis total.

Las pacientes deben ser evaluadas a los 5.000cGy; si hay reducción tumoral total y es resecable debe realizarse cirugía; si la respuesta es parcial y se mantiene criterios de inoperabilidad debe administrarse una dosis adicional a pared costal total o a la mama entera, si no hay posibilidad de resección quirúrgica de 20-25cGy con radioterapia externa —electrones o fotones— por campos reducido, o un implante de Ir192 dosis de 75 a 80cGy; la indicación de la dosis adicional se valora según sea el volumen residual de la lesión.

Las regiones ganglionares deben recibir 45-50cGy de 5 a 6 semanas y si hay enfermedad residual macroscópica dar dosis adicional de 1.000cGy-1.500cGy mediante el uso de electrones (59) (101).

Radioterapia de regiones ganglionares

Ha sido motivo de numerosas controversias la indicación de radioterapia a las regiones axilar, supraclavicular y mamaria interna. De manera general puede decirse que la irradiación ganglionar regional solo se indica si la disección axilar no fue la indicada o si los ganglios axilares son positivos, dada la afectación del control locorregional. De manera específica tenemos:

- *Radioterapia axilar*

Después de una resección quirúrgica a la axila, no está indicada la irradiación axilar, a menos que se presente clínicamente como un tumor con gran extensión infiltrativa, y en pacientes con ganglios axilares positivos puede considerarse la aplicación de tratamiento al vértice axilar. Con ganglios axilares negativos no es necesaria la irradiación de la región supraclavicular. De manera general podemos decir que las indicaciones clásicas de radioterapia axilar son disección axilar incompleta e invasión extracapsular (59) (102).

La irradiación de la axila a dosis de 4.500-5.000cGy logra un control regional similar al de la disección axilar —estudio NSABP-04—; la axila baja solo debe irradiarse si hay importante extensión extracapsular tumoral, o si no se hizo disección axilar (102).

La inclusión de la axila —niveles ganglionares I y II— por lo campos tangenciales que cubren el volumen mamario ha sido preconizado por estudios realizados por estudios con simulación tridimensional por tomografía demostrando que con los campos tangenciales clásicos se falla en un 40 a 50 % en administrar una dosis adecuada a los niveles I y II axilares, requiriendo de una importante modificación del campo tangencial para poder cubrirlos (103) (104).

Debido al desarrollo de las técnicas del muestreo del ganglio centinela promoviendo procedimientos quirúrgicos más limitados, la disección axilar en pacientes con ganglio centinela negativo ha sido casi abolida, surgiendo a la vez la entidad de la “micrometástasis”, que ha revalorizado la eficacia de la irradiación axilar y que en los estudios aleatorizados Z-0011 del Colegio Americano de Cirujanos Oncólogos (ACSOG) (105). En dichos estudios se evaluaron pacientes con ganglios clínicamente negativos y centinela positivo con dos ramas de investigación: disección axilar completa vs. no añadir más cirugía y en donde todas las pacientes reciben radioterapia a la mama por campos tangenciales convencionales sin adicionar campo especial especializado. De igual manera, los estudios de Rezmik y colaboradores (106) y del IBCSG 23-01 (107) han mostrado que con los campos de irradiación tangenciales clásicos las dosis suministradas para los niveles ganglionares axilares 1, 2 y 3 es de 66 %, 44 % y 31 % respectivamente y que al realizar campos tangenciales altos esta cobertura se incrementa a 86 %, 71 % y 73 % respectivamente, con lo cual podría la radioterapia ser una alternativa a la disección axilar en la entidad de la micrometástasis (105) (106) (107) (108).

- *Radioterapia de la cadena mamaria interna*

No hay suficiente información que alimente los niveles de evidencia para recomendar la irradiación de la cadena mamaria interna; sin embargo, aquellos pacientes con biopsia positiva de la misma, deben recibir radioterapia externa utilizando fotones y/o electrones.

En los estudios de Huang y colaboradores (61) y Romestaing (62), en pacientes con más de cuatro ganglios axilares positivos en tumores de localización medial T2 o T1 con axila positiva, en tumores T3 y en mujeres jóvenes menores de 35 años con tumor T2 o pacientes mastectomizadas con ganglios positivos o de tumores en cuadrantes internos, no hay diferencia estadísticamente significativa en el control locorregional y supervivencia de la enfermedad entre las pacientes que recibieron radioterapia a la cadena mamaria interna de las que no la recibieron en tumores centrales o internos; por tanto, sigue siendo el tratamiento con radioterapia externa controversial.

Su tratamiento radiante requiere de planificación tridimensional con tomografía, puede utilizarse en campo separado o incluirlo en los campos tangenciales pero habría un gran compromiso pulmonar; se ha preconizado la utilización de electrones que disminuye la exposición a corazón y pulmón (109) (110).

- *Radioterapia a la fosa suclavicular*

El tratamiento clásico después de una disección axilar de los niveles I y II en pacientes con enfermedad metastásica axilar significativa —mayor o igual cuatro ganglios metastásicos o extensión extranodal debe incluir siempre la adición de un campo a la fosa supraclavicular—. La incidencia de depósitos ocultos en los ganglios supraclaviculares es de un 20 % a 25 % en las pacientes con mayor o igual, cuatro ganglios positivos axilares y de 5 % cuando la positividad axilar es de uno a tres ganglios.

La irradiación de la región supraclavicular se realiza mediante un campo cuyo borde medial pasa 1 cm de la línea media; hacia arriba continua con el borde del músculo esternocleidomastoideo hasta el surco crico-tiroideo, el borde externo alcanza la línea axilar anterior, debiendo proteger la cabeza humeral, el borde inferior pasa por debajo de la cabeza clavicular, y para excluir la medula espinal se angula el campo 15 a 20 grados lateralmente.

Este campo se utiliza para administrar una dosis efectiva a las áreas ganglionares no tratadas por la cirugía, en la cual se incluye el ápex (nivel III) y

la fosa supraclavicular, obteniendo una disminución de las recidivas a nivel supraclavicular de 20 % a 0 % con lo que la indicación de radioterapia a la región supraclavicular sigue vigente, siempre y cuando exista la afectación ganglionar axilar.

Radioterapia en recidivas locales postmastectomía

Esta entidad, definida como aparición de infiltración tumoral en hueso, músculo, piel o tejido subcutáneo de la pared costal producto de diferentes causas —tratamiento inicial inadecuado, agresividad del tumor—, tiene un pronóstico diferente si se trata de una recidiva nodular aislada en la pared costal o si por el contrario se presenta como una recidiva extensa con signos de inflamación que ocupa toda la pared costal.

- *Recidivas locorregionales*

La recidiva local es factor pronóstico para el desarrollo de la enfermedad a distancia; predice a distancia el desarrollo de la “metástasis” que disminuye la sobrevida global (105).

Existen dos tipos o formas de recidiva local:

- a) Recidiva verdadera es la que ocurre en la vecindad del lecho tumoral y tiene la apariencia histológica similar o idéntica a la del tumor primario; se consideran como factores que pueden influir en la aparición de esta recidiva el tamaño tumoral, la localización del tumor primario, el estado de los ganglios linfáticos axilares y la edad de la paciente.
- b) La aparición de otro carcinoma primario independiente es la segunda forma de recidiva mamaria; se puede originar y localizar a distancia del tumor primario y con histología similar o no a la del primario.

Ante la duda de si se está en presencia de una recidiva en una mama tratada o de si es un nuevo cáncer primario, se ha señalado una serie de características que permiten distinguir entre una recidiva local y un nuevo tumor primario; así, se sabe que es una recidiva si la lesión está próxima al sitio del tumor primario, con enfermedad en el estroma adyacente y con un intervalo de aparición muy corto (106) (108).

La recidiva regional es la enfermedad en los ganglios linfáticos homolaterales de la axila —con sobrevida de 25 % s 30 %—, de la cadena mamaria interna, intraclaviculares y supraclaviculares —con pronóstico desfavorable—. La recidiva regional puede asociarse con la recidiva local mamaria

a un extenso componente intraductal del tumor, grado nuclear alto y la invasión de los linfáticos de la mama. Por otra parte, la administración de la radioterapia muy prolongada, y su asociación con una mayor recidiva local es controvertida (108) (109) (110) (111) (112) (113) (114).

Debiendo considerarse en su tratamiento las siguientes indicaciones: debe retratarse con una indicación de curatividad con terapia agresiva local y sistémica; debe utilizarse quimioterapia de inicio con una resección quirúrgica amplia para eliminar la enfermedad macroscópica; utilizan técnica de campo extendido que incluya toda la pared costal y los ganglios regionales no disecados, con una dosis al volumen de la recidiva de al menos 66 Gy en lesiones menores de 3 cm puede administrárseles 60 a 65 Gy, en grandes masas tumorales 65 a 75 Gy.

El criterio debe ser de intento curativo y no de tipo paliativo y es importante tratar la pared costal entera y no por campos reducidos para evitar las fallas locoregionales subsecuentes (113) (115) (116) (117).

IV. Cáncer de mama metastásico (estadio IV)

La radioterapia es un efectivo tratamiento para los síntomas molestos de la enfermedad metastásica como dolor, sangramiento, compresiones medulares y fracturas por destrucción cortical de huesos.

La asociación de radioterapia con quimioterapia radiosensibilizante (Placlitaxol, Docetaxel, Capecitabina) muestran potenciación de la respuesta.

Metástasis óseas dolorosas: múltiples estudios clínicos aleatorizados muestran una equivalencia en el alivio del dolor con esquema de 30cGy en diez fracciones, 24cGy en seis fracciones, 20cGy en cinco fracciones y una fracción única de 8cGy, para metástasis óseas dolorosas no previamente tratadas. Las dosis fraccionadas están asociadas con un 8 % de re-tratamiento del mismo sitio anatómico por dolor recurrente contra el 20 % posterior a una sola fracción.

El uso de radioterapia metabólica con radiofármacos conjugados —samario-153 o estroncio-89—, es recomendado en pacientes con numerosas metástasis osteoblásticas dolorosas, con una distribución anatómica mayores a la conveniente y segura de ser tratada por la radioterapia externa, hoy se asocia el ácido zoledrónico como radio sensibilizante (118) (119).

Metástasis cerebrales: en la radioterapia de todo el encéfalo en metástasis cerebrales múltiples, las tasas de remisión y la remisión de la respuesta es comparable con regímenes de 50Gy/4 semanas, 40Gy/3 semanas, 30Gy/2 semanas, 30Gy/3 semanas, 20Gy/1 semana. En el caso de metástasis cerebral única, la radioterapia es una alternativa terapéutica en la nueva cirugía, en series retrospectivas, tanto la cirugía como las técnicas de radiocirugía con radioterapia esterotáxica han alcanzado resultados comparables (120) (121).

Metástasis en tejidos blandos: si estas provocan hemorragias, secreciones o dolor con un compromiso importante de la mama o la pared costal deben tratarse a dosis de radioterapia para lograr cantidad de estos efectos indeseables, 45 Gy en quince fracciones.

Compresión medular: es una emergencia en radioterapia y el tratamiento de radioterapia debe coordinarse de altas dosis de esteroides y en ocasiones de neurocirugía descompresiva, con dosis de radioterapia suministrada lo más pronto posible a los fines de evitar el establecimiento de mielopatías irreversibles, las dosis óptimas son de 30 Gy en fracciones de 3 Gy durante diez sesiones (121).

Consideraciones especiales del tratamiento radiante en cáncer de mama

Volumen o campos de tratamiento

La mama entera, la pared costal, y una muy pequeña y subyacente porción de pulmón deben ser incluidas en el volumen a irradiar, asegurando la uniformidad del mismo y la minimización de la exposición del pulmón y del corazón al tratamiento.

Se utilizan campos tangenciales que se extienden desde 1 cm por fuera de la línea media, pero si son 2 cm mas allá del tejido mamario, que generalmente corresponde a la línea axilar media; teniendo como límite superior, si se va a irradiar la fosa supraclavicular, el segundo espacio intercostal —correspondiente a la prolongación del ángulo del ángulo de Louis— y si solo se irradia la mama debe localizarse el límite superior en la unión de la cabeza clavicular y el esternón, incluyendo así todo el volumen mamario, el margen inferior se dibuja a 1,5 o 2 cm por debajo del reborde mamario (121).

Esta meticulosa técnica requiere de facilidad de equipos de inmovilización de pacientes en posición de simulación o localización especialmente de simulación tridimensional, con tomografía computarizada con construcción de histogramas de dosis-volumen para eliminar el volumen de corazón irradiado —en radioterapia de mama izquierda—, y reducir el pulmonar.

En este sentido, también requiere del uso de un buen cálculo dosimétrico con personal técnico que aseguren la calidad del tratamiento radiante a la vez de obtener unos buenos resultados cosméticos y curativos del procedimiento (122) (123).

Dosis de radioterapia

La mama entera debe recibir una dosis de aproximadamente 50 Gy administrada entre cinco y seis semanas a fracciones/día de 1,8 a 2 Gy por cinco días a la semana. Son clásicos y bien conocidos los trabajos de Fletcher que aseguraron a la dosis de radiación de 4.500 a 5.000cGy (45 a 50 Gy) en 41/2 a 5 semanas, para lograr el control local del tumor mamario, dosis mayores pueden causar retracción y fibrosis y que en pacientes con mamas grandes y péndulas o que reciben radio y quimioterapia combinada, se preconiza dosis mínima de 46,8 Gy (1,8 fracción/día).

Estas dosis se administran generalmente con energías fotónicas de 4 a 10 MeV y son las preferidas para tratar la mama, pues no existe, al contrario que con el estadio patológico, correlación entre las fallas locales y el tipo de energía utilizada (cobalto-60, aceleradores de 4 y 6 MeV). Las altas energías (mayores de 6MeV) al disminuir la dosis en los tejidos superficiales son de gran utilidad en el tratamiento de las mamas grandes y péndulas.

La homogeneidad de la dosis puede mejorarse con el uso de fotones de alta energía, compensadores tisulares que incluye las cuñas, cuñas dinámicas e IMRT (124) (125). En una gran mayoría de centros se atiende la dosis de refuerzo del lecho tumoral que como se explicará a posteriori, pueden ser dadas mediante haz de electrones, con fotones o con braquiterapia variando la dosis entre 1.000 y 1.400cGy (con fotones) y 900 a 1.500cGy (con haz de electrones).

Esquemas de hiperfraccionamiento de dosis: para reducir el tiempo total de tratamiento administrado, dos fracciones/día ya tratado especialmente con una alternativa aceptable (56) (57) (58) (59).

Especial consideración merecen las dosis de irradiación de la mama izquierda y de las pacientes mayores de 70 años, cuando se busca disminuir

las dosis recibidas por el volumen cardiaco. Con las energías utilizadas en los tratamientos modernos, la dosis debe ser hasta 45 Gy a fracciones de 180cGy/día.

El uso del tomógrafo computarizado (TC), en conjunto con la simulación, ha permitido una mejor y más acertada distribución de la dosis, buscando reducir la no homogeneidad de la dosis (124) (125).

Hipofraccionamiento

El esquema de 4D Gy en quince fracciones ha mostrado ser tan eficaz para el tumor como el convencional de 50 Gy en el de veinticinco fracciones. Se debe considerar también la introducción de los esquemas de hipofraccionamiento a toda la mama —40 Gy en quince fracciones— acompañados de radioterapia al lecho tumoral (*boost*) concurrente o simultaneo de 53 Gy en quince fracciones (56) (60) (122).

Posicionamiento

La posición clásica de tratamiento es la paciente en decúbito supino, con el brazo en abducción a 90° o más, y la cabeza lateralizada hacia la mano contralateral; sin embargo, algunas instituciones utilizan la posición supina con ambos brazos hacia arriba. La paciente debe colocarse de tal forma que se pueda reproducir el campo diariamente de forma precisa y segura y se ha empleado la mesa o tabla de angulación supina. Los sistemas de inmovilización empleados han variado a lo largo del tiempo desde tablas de soporte del brazo, el uso de moldes plásticos, mallas, etc.

Para el tratamiento de la mama grande y/o péndula se ha propuesto la fijación de esta con una malla o tratar en la posición decúbito lateral para horizontalizar el contorno de la mama añadiendo una cuña de 15° (126) (127).

Más recientemente se ha preconizado la irradiación en posición prona con la mesa o tabla especial para hacerla sustentable y con la cual mejora el tratamiento y la dosis al pulmón y corazón, así como se evita la irradiación a la mama contralateral.

En el Hospital Universitario de Caracas contamos con una mesa inmovilizadora en posición prona desde 2013 con excelentes resultados presentados ante el “XVI Congreso Venezolano de Oncología”, Sociedad Venezolana de Oncología, del 07 al 10 de octubre de 2014 (128) (129) (130).

El Boost

La utilización de una dosis adicional sobre el lecho quirúrgico tumoral o *boost* con un margen de seguridad ha sido preconizada por numerosos centros para alcanzar una dosis de 6.000cGy en la vecindad inmediata del tumor, dosis totales por debajo de 6.000cGy estuvieron implicadas como causantes de altas tasas de recidivas locales. El refuerzo o *boost* tiene como base la sustentación de los hallazgos anatomopatológicos de Holland y colaboradores en los alrededores del tumor primario —43 % de focos en un área de 2 cm alrededor del tumor primario—, se debe incluir cicatriz completa y el lecho tumoral. Por eso, es importante que la misma se localice directamente sobre el tumor o que el lecho tumoral se marque con clips; la mamografía pre y/o posoperatoria es muy útil para determinar el sitio y la profundidad de la lesión.

El *boost* puede ser administrado con electrones, con fotones y con braquiterapia mediante implantes radiactivos con semillas o agujas de ¹⁹²iridium; así mismo, el grupo de Milán ha empleado radiación de otro voltaje para administrar la dosis de refuerzo.

Sin embargo, se han planteado considerables controversias en cuanto a la necesidad de esta dosis adicional de refuerzo o *boost* al lecho tumoral y sus consecuencias en el efecto cosmético. El NSABP-06 omitió el *boost* en pacientes con márgenes libres de tumor y suministra 5.000cGy a 200cGy/día y ha informado de una tasa de 10 % de recurrencias locales. Otras series plantearon un control local semejante entre series que utilizan el *boost* y las que lo suprimen siempre y cuando los márgenes sean negativos.

Los estudios Milán II y III demostraron que la tumorectomía requiere necesariamente la dosis adicional o *boost*, no así la cuadractomía. Recht y Harris del grupo de Harvard, analizando la necesidad del *boost* encontraron un 30 % de recidiva local en las pacientes con márgenes positivos cuando se les omitió la dosis de refuerzo.

Los estudios europeos del EORTC y del grupo de Lyon en Francia demostraron que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a resultados cosméticos y un discreto beneficio en cuanto a recidiva local en el grupo de que recibió el *boost*, 7,3 % vs. 4,3 % en 5.318 pacientes evaluadas. El mejor resultado fue en el grupo de edad menor o igual a 40 años y la conclusión general es que para decidir omitir el *boost* el criterio fundamental es tener márgenes libres amplio (131) (132).

Técnicas conformadas 3D

Protocolo en radioterapia a mama completa

- Las técnicas conformadas a la mama incluyen: la irradiación a mama completa y la irradiación parcial de la mama (129).
- La combinación de campos múltiples con fotones o electrones también son usadas: localización, inmovilización y simulación.
- Inmovilización: paciente en posición supina sobre la mesa de mama (típicamente 0° a 15°) con la mano ipsilateral sobre la cabeza, y la cabeza está rotada al lado opuesto de la mama.
- La camilla está angulada para asegurarse que la pared costal está paralela a la mesa y disminuir lo suficiente la colimación usada.
- Para evitar el efecto bolus, la inmovilización adicional debe ser usada para limitar el contacto en piel del surco inframamario.
- Para evitar el tratamiento a la mama contralateral se debe asegurar de rotar el gantry e inmovilizar la mama contralateral.
- **Simulación**
- Con un material radio opaco son delineados los campos tangenciales y todas las cicatrices quirúrgicas mediante tomógrafo digital.
- El isocentro se localiza al menos a Dmax de profundidad desde la superficie y típicamente localizado en el centro o a profundidad.

Definición de volúmenes blancos y órganos de interés:

CTV: tejido mamario residual y área de lumpectomía.

Planificación del tratamiento:

Campos Tangenciales:

- Los bordes de los campos son delimitados con un material radio-opaco sobre la piel de la siguiente manera:
 - *Superior*: 1 cm sobre el tejido mamario (usualmente es inferior a la clavícula o la unión del manubrio esternal), en la prolongación del ángulo de Louise (segundo espacio intercostal).
 - *Inferior*: 1,5 a 2 cm por debajo de la línea inframamaria
 - *Medial*: línea paraesternal.
 - *Lateral*: línea axilar medial.

Los límites del campo deben ser modificados basados en la localización de la lumpectomía y las aéreas de más riesgo de recurrencia.

Tangencial lateral y medial:

- Deben cubrir toda la mama, y el ángulo posterior del haz debe atravesar el material radio-opaco de localización medial y lateral.

- La angulación del gantry debe alcanzar el plano del límite posterior.
- La rotación del colimador debe disminuir la cantidad de pulmón en el campo a 3 cm o menos (típicamente 2 cm), clareando 2 cm anterior.
- El campo tangencial alto con bordes típicamente al nivel de la cabeza humeral puede considerarse “cuando debe cubrirse la región axilar”.
- La rotación de la mesa debe ser localizada en el aspecto superior del campo tangencial para reducir la divergencia de los haces hacia la región supraclavicular.
- Debe tenerse precaución cuando se usa el bloqueo del corazón para pacientes con localizaciones tumorales inferiores. Puede ocurrir una subdosificación en el lecho tumoral.
- La homogeneidad de la dosis debe ser mejorada con compensadores de tejido, (ejemplo: cuñas dinámicas o físicas).
- Se deben evitar las cuñas físicas mediales, porque también le provoca dispersión de radiación a la mama contralateral.
- La técnica de los campos segmentados pueden reducir los puntos calientes: la planificación es usada para crear múltiples segmentos de diferentes tamaños de campo y se debe bloquear la porción del campo que contenga el área de contribución con más alta dosis. La IMRT puede causar un efecto similar.

El área de sobreimpresión o dosis adicional al lecho tumoral (boost):

- La cavidad de la lumpectomía es delineada o planificada por CT. El ultrasonido debe evitarse para delinear la cavidad de lumpectomía particularmente cuando el tejido mamario es denso o el lecho tumoral/seroma es pequeño.
- El campo anterior debe cubrir la cicatriz y la cavidad de lumpectomía con un margen de 2 cm.
- Cuando se usa electrones se debe escoger la línea de isodosis del 80-90 %, típicamente para electrones con energías de 9-16 MV.

Dosis/Fraccionamiento:

- La radioterapia convencional a toda la mama es de 45 hasta 50,4 Gy a dosis fracción de 1,8 o 2 Gy aproximadamente en 5 semanas.
- El esquema hipofraccionado incluye: de 40 a 42.5 Gy con dosis fracción diaria de 2.66 Gy diarias y 39 Gy a 3 Gy por fracción.
- La sobreimpresión típicamente es de 10 a 16 Gy/ 2 Gy por fracción.

Radioterapia a los ganglios linfáticos:

- La irradiación GL supraclaviculares y mamaria interna debe realizarse en pacientes con alto riesgo de recaída regional.

- El campo de tratamiento planificado de los ganglios debe concordar con el campo de tratamiento de la mama o de la pared costal.

Localización, inmovilización y simulación:

Posterior al posicionamiento e inmovilización previamente descrito, el campo con fotones a la FSC y los tangenciales a la mama pueden realizarse con dos técnicas:

- *Técnica de múltiples isocentros:* los límites de los campos tangenciales son los previamente descritos en la mama conservada. Para cada tangencial, la mesa es rotada hacia fuera del gantry para eliminar la divergencia superior.
- La esquina del bloque debe ser localizada en el aspecto superior del campo tangencial para evitar el solapamiento de colimación en el campo tangencial.
- *Técnica del isocentro único (monoisocentrico):* el isocentro se localiza en el aspecto superior del campo tangencial.
- El bloque de línea media es utilizado para eliminar la divergencia superior.
- Los colimadores multiláminas son usados para definir 2 a 3 cm de la muesca pulmonar.
- Esta técnica está limitada por el tamaño del campo y es incapaz de rotar el colimador en los campos tangenciales.

Volúmenes blancos y definición de órganos de interés:

- Los vasos subclavios y espacios intercostales pueden usarse como referencias. El contraste EV puede ayudar a delimitar las regiones ganglionares.
- Los campos supraclaviculares incluyen: ganglios axilares superiores (niveles II y III), infraclaviculares y supraclaviculares.
- Bordes de los GL de la mamaria interna: abarcar los tres primeros espacios intercostales.
- El borde medial es el borde esternal ipsilateral o 1 cm medial a los vasos mamarios internos si la distancia al esternón es más de 1 cm.
- El volumen se extiende lateralmente para incluir los vasos de la mamaria interna con un margen de 5 mm.

Planificación del tratamiento

Campo supraclavicular:

- *Superior:* inferior al cartílago cricoides.

- *Inferior*: aspecto inferior de la cabeza clavicular (este es el nivel del isocentro). La colocación debajo del aspecto inferior de la cabeza clavicular puede resultar en subdosificación del nivel III.
- *Medial*: pedículos vertebrales.
- *Lateral*: si específicamente el blanco son los ganglios linfáticos axilares, el borde es lateral a la cabeza humeral. Contrariamente, el lugar del borde lateral puede ser medial a la cabeza humeral si el blanco no es específicamente los linfáticos axilares.

La unión acromioclavicular es usualmente bloqueada superolateralmente:

- Use bloqueo de línea media inferiormente.
- La prescripción es históricamente a 3 cm de profundidad; sin embargo, con planificación CT la prescripción al volumen blanco delimitado se adecúa a la dosis.

Campo de sobreimpresión axilar:

- Los campos PA pueden usarse para dosis suplementaria al plano axilar medio para pacientes con alto riesgo de recidiva axilar.
- La simulación es de la misma manera de un campo AP supraclavicular; sin embargo, se usa un bloque pulmonar y el borde medial-superior es movilizado al borde de la clavícula.
- Alternativamente la IMRT puede ser considerada.

Campos mamarios internos (MI):

- Pueden ser tratados por expansión de los campos tangenciales o búsqueda de un campo de electrones medial separada a los campos tangentes poco profundos. La técnica de elección depende de la anatomía del paciente, impulsado por el riesgo de toxicidad a los tejidos normales.
- Los tangenciales amplios o profundas incluyen ganglios MI.

Dosis/Fraccionamiento:

- *Supraclaviculares*: 45 a 50 Gy/ 1.8-2Gy por fracción diariamente
- *Sobreimpresión axilar*: dosis típica: 45 Gy
- *Mamaria interna*: 45 a 50 Gy/ 1.8-2Gy por fracción diariamente.

Garantía de calidad en radioterapia

La administración correcta de la radioterapia requiere del establecimiento de programas de garantía de calidad que comprueben la funcionalidad del equipo de radioterapia a intervalos de tiempo específicos con la calibración de dosis y cálculos de precisión. Esto tanto para la administración de

la radiación utilizada como en el proceso de planificación del tratamiento, considerando que deben producirse protocolos y manuales que documenten los procedimientos operativos en la instalación, registros clínicos y físicos apropiados, procedimientos detallados para la planificación y cálculos de dosis, sesiones de revisión y registro con auditorías del tratamiento. Dichos manuales y protocolos deben ser elaborados en conjunto entre radiólogos, físicos médicos, dosimetristas, tecnólogos y otros profesionales que garanticen la calidad del tratamiento administrado.

Referencias

1. Fletcher G.H. History of irradiation in the primary management of apparently regionally confined breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1985; 11(12): 233-2142.
2. Suit H. Basic principles of radiotherapy. In: Fletcher G.H. (ed). *Textbook of Radiotherapy*. Lea and Febiger Philadelphia, 1975: 75-151.
3. Rebolledo M., Rodríguez I., Ott S. Radioterapia en cáncer de mama. En: Hernández G., Bernardillo E. Pinotti J. (ed.). *Cancer de mama*. Caracas: McGraw-Hill interamericana, 1998; 309-328.
4. Rodger A., Montague E.D., Fletcher G.H. Preoperative or posoperative irradiation as adjuvant treatment with radical mastectomy in breast cancer. *Cancer*. 1983; 51: 1388-1392.
5. Fletcher G. Local results of irradiation in the primary management of localized breast cancer. *Cancer*. 1972; 29: 545-551.
6. Calle R., Pillerov I.P., Schiliehger P., et. Conservative management of operable breast cancer, ten years experience at the Foundation Curie. *Cancer*. 1978;42:2045-2053.
7. Rebolledo M. Tratamiento del carcinoma mamario precoz. Una revisión del tema. En: Hernández M.G. (ed.). *Avances en mastología*. 2TM edición, Caracas. Cromotip, 1996.
8. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast Cancer on local recurrence and 15 year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366(9503):2087-2106.

9. Rebolledo M, Rodríguez I y Aguilera M. Radioterapia en cáncer de mama en: Cáncer de Mama. Segunda Edición Caracas. MC Graw-Hill Interamericana;2007:385-410.
10. Buchholz Taud Strom E. The Breast in: Cox Jaud Kian Ang K (ed) Radiation Oncology Rationale. Technique. Results Ninth Edition Philadelphia Mosby Elsevier 2010:353-407.
11. Sunshine JA, Moseley MS, Fletcher WS et al. Breast carcinoma in situ: a retrospective review of 112 cases with minimum 10-year follow up. Am J Surg 1985;150:44-51.
12. Schuh ME, Nemoto T, Penetrante R et al. Intraductal carcinoma: analysis of presentation, pathologic findings, and outcome of disease. Arch Surg 1986, 121:1303-1307.
13. Wazer D, Arthur D. Breast: Stage Tis. In: Perez C., Brady L., Halperin E., Schmidt-Ullrich R (ed). Principles and practice of radiation oncology (fourth edition). Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins, 2004: 1315-1330.
14. Tabar L; Gad A., Parsons W.C., et. Al. Mammographic appearances of in situ carcinomas. In: Silverstein M.J., (ed.). Ductal carcinoma in situ of the breast. Baltimore. Williams & Wilkins, 1997: 413-420.
15. Bellamy C.O., Mc Donald C., Salter D.M., et. Al. Noninvasive ductal carcinoma of the breast: The relevance of histologic categorization. Hum. Pathol. 1993;24: 16-23.
16. Cliffordchao, K.S Perez Carlos A, Brady Lutherw Breast: Stage Tis, T1 and T2 Tumors in: Radiation Oncology Management Decisions. Third Edition Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins, 2011:373-404
17. Silverstein M.J., Lagios M.D., Craig P.H., et. at. A prognostic index for ductal carcinoma in situ of the breast. Cancer. 1996; 77:2267-2274
18. Silverstein M.J., Lagios M.D., Groshen S., et. At. The influence of margin width on local ductal carcinoma in situ of the breast. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1455-1461.
19. Silverstein M.J., Poller D.N., Waisman J.R., et. at. Prognostic classification of breast ductal carcinoma in situ. Lancet. 1995; 345. 1154-1157.
20. Silverstein M.J., Van Nuys experience by treatment. In: Silverstein M.J., Lagios M.D., Poller D.N., et. al. (ed). Ductal Carcinoma in situ of the breast. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1997: 443-447.

21. Dunne, C., J. P. Burke, et al. Effect of margin status on local recurrence after breast conservation and radiation therapy for ductal carcinoma in situ. *J Clin Oncol* 2009.
22. Bijkor N, Meijnen P, Peterse JL, Bogaerts J, Van Hoorebeeck I, Julien JP, Gennaro M, Rouanet P, Avril A, Fentiman IS, Bartelink H, Rutgers EJ. Breast-conserving treatment with or without radiotherapy in ductal carcinoma-in-situ: ten year results of European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized phase III trial 10853—a study by the EORTC Breast Cancer Cooperative Group and EORTC Radiotherapy Group.
23. Wang SY, Shamliyan T, Virnig BA, Kane R. Tumor characteristics as predictors of local recurrence after treatment of ductal carcinoma in situ: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;127(1):1-14.
24. Vidali C, Caffo O, Aristei C, Bertoni F, Bonetta A, Guenzi M, Lotti C, Leonardi MC, Mussari S, Neri S, Pietta N. Conservative treatment of breast ductal carcinoma in situ: result of an Italian multi-institutional retrospective study. *Radiat Oncol* 2012; 7:177.
25. Alvarado R, Lari SA, Roses RE, Smith BD, Yang W, Mittendorf EA, Arun BK, Lucci A, Babiera GV, Wagner JL, Caudle AS, Meric-Bernstam F, Hwang RF, Bedrosian I, Hunt KK, Kuerer HM. Biology, treatment, and outcome in very young and older women with DCIS. *Ann Surg Oncol* 2012; 19:3777-84.
26. Fisher D.E., Schnitt S.J., Christian R., et. al. Chest wall recurrence of ductal carcinoma in situ of the breast after mastectomy. *Cancer.* 1993; 71: 3025-3028.
27. Ashikari R., Hajdu S.I., Robbins G.F. Intraductal carcinoma of the breast (1960-1969). *Cancer.* 1971; 28: 1182-1187.
28. Price P., Sinnott H.D., Gusterson B., et. al. Duct carcinoma in situ: predictors of local recurrence and progression in patients treated by surgery alone. *Br J. Cancer.* 1990;61: 869-872.
29. Fisher ER, Leaming R, Anderson S, et al. Conservative Management of intraductal carcinoma (DCIS) of the breast. Collaborating NSABP investigations. *Isurgoncol* 1991; 47:139-147.
30. Julien JP, Bijker N, Fentiman IS, et al. Radiotherapy in breast-conserving treatment for ductal carcinoma in situ: first results of the EORTC randomized phase III trial 10853. *EORTC Breast Cancer Cooperative Group-Lancet* 2000; 355:528-533.

31. AJCC Cancer Staging Handbook, Seventh Edition. Breast in: Edge SB, Byrd, DR, Compton CC, et al.ed. New York Springer 2010; 419-460.
32. Rebolledo de Abache M. Tratamiento del Carcinoma mamario precoz. Una revisión sobre el tema en: Hernández M.G. (ed). Avances en mastología. 2da Edición. Caracas. Cromotip 1996:356-373.
33. Fisher B. "Cooperative clinical trials in primary breast cancer: a critical appraisal. *Cancer*. 1973.31: 1271-1286.
34. (34) Veronesi U, banfi A, Del Vecchio etal. Comparision of Halsted mastectomy with cuadrantectomy axillary disection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *EURJ Cancer clin oncol* 1986; 22:1085-1089.
35. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, etal. Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer *N Engl J Med* 2002; 347: 227-1232.
36. Arriagada R, Le MG, Rochard F,et.al. Conservative treatment versus mastectomy in early breast cancer: patterns of failure with15 years of follow-up data. Institut Gustave-Roussy Breastcancer Group. *J Clin Oncol* 1996; 14:1558-1564.
37. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:1233-1241.
38. Fisher B, Redmond C, Poisson R, et al. Eight-year results of a randomized clinical trial comparing total mastectomy and lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1989; 320:822-828.
39. Poggi MM, Danforth DN, Sciuto LC, et al. Eighteen-year results in the treatment of early breast carcinoma with mastectomy versus breast conservation therapy: the National Cancer Institute Randomized Trial. *Cancer* 2003; 98:697-702.
40. Van Dongen JA, Voogd AC, Fentiman IS, et al. Long-term results of a randomized trial comparing breast-conserving therapy with mastectomy: European Organization for Research And Treatment of Cancer 10801 trial. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1143-1150.

41. Van Dongen JA, Bartelink H, Fentiman IS, et al. Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast-conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, breast conserving compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer. *Eur J Cancer* 1992; 28A:801-805.
42. Blichert-Toft M, Rose C, Anderson JA, et al. Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992; 11:19-25.
43. Morris AD, Morris RD, Wilson JF, et al. Breast-conserving therapy vs mastectomy in early-stage breast cancer: a meta-analysis of 10-year survival. *Cancer J Sci Am* 1997; 3:6-12.
44. Ross J., Hussay D., Majr N., Davis C.S. Acute and Late reactions to radiation therapy in patients with collagen vascular diseases. *Cancer*. 1993; 71:3744-52.
45. Scaliet PG, Kirkove C. Breast cancer in elderly women: can radiotherapy be omitted? *Eur J Cancer*. 2007; 43:2264-229.
46. Vinh-Hung V, Verschraegen C. Breast-conserving surgery with or without radiotherapy: pooled-analysis for risks of ipsilateral breast tumor recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:115-121.
47. Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 366(9503): 2087-2106.
48. Darby S, McGale P, Correa C, et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet* 2011; 378:1707-16.
49. Whelan T, Darby S, Taylor C, McGale P, Ewertz M. *Overviews of Randomized Trials of Radiotherapy in Early Breast cancer*. 2007 Educational Book. Alexandria, Va: American Society of Clinical Oncology; 2007:3-6.
50. (Borger JH, Hooning MJ, Boersma LJ, et al. Cardiotoxic effects of tangential breast irradiation in early breast cancer patients: the role of irradiated heart volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 69:1131-1138.

51. Bartelink H, Horiot JC, Porrtmans PM et al. Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10 year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol* 2007; 25:3259-3265.
52. Bese NS, Sut PA, Ober A. The effect of treatment interruptions in the postoperative irradiation of breast cancer. *Oncology*. 20005; 69:214-223.
53. Hershman DC, Wang x, McBride R, etal. Delay in Initiating adyuvant radiotherapy following breast conservation surgery and its impact on survival. *Int J Radiat oncolo Biol Phys*. 2006; 65: 135-1360.
54. Tsoutsoup, Koukourakis MI, Azria D, Belkacemi Y. Optimal Timing for adyuvant radiation therapy in breast cancer. A comprehensive review and perspective. *Crist Rev Oncol Hematol* 2009; 71: 102-116.
55. Sociedad Venezolana de Mastologia. Reunion de consenso. Actualizacion de estadios I, II, III y IV del cancer de mama. Caracas 2010.
56. Whelan T, Pignol JP, Julian J, et al. Long-term results of a randomized trial of accederatd hypofractionated whote breast irradiation following breast conserving surgery in women with node negative breast cancer (abstract). *Breast Cancer Res Treat*. 2007; 106(suppl 1): s6 Abstract 21.
57. Haviland JS, Owen JR, Dewar JA, Agrawal RK, Barrett-Lee PJ, Dobbs HJ, Hopwood P, Lawton PA, Magee BJ, Mills J, Simmons S, Sydenham MA, Venables K, Bliss JM, Yarnold JR; START Trialist' Group. The UK STAR (Standardisation Of Brast Radiotherapy) tials: 10-year follow-up results of two randomized controlled trials. *Lancet Oncol*. 2013; 14(11):1086-94.
58. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN et al. Long Term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:513-20.
59. Ott S, Urdaneta N, Vera A, Ruan L, Abreu P, López B, Gutiérrez, Vera R. Radioterapia Hipofraccionada en el Tratamiento Conservador del Cáncer de mama en Estadio Precoz. Resultados Preliminares. *Rev Venez Oncol* 2012; 24(2):125-131.
60. RTOG HZi RTOG 1005 A Phase III Trial of Accelerated Whole Brest Irradiation with Hypofractionation Plus Concurrent Boostr Versus Standard Whole Breast Irradiation Plus Sequential Boost for Early-Stage Breast Cancer [Internet][citado 31 de marzo de 2018] disponible en: http://www.berkshirehealthsystems.org/body_cfm?id=1493& action=detail&ref=36.

61. Veronesi U, Marubini E, Mariani L, et al. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: long-term results of a randomized trial. *Ann Oncol* 2001; 12:997-1003.
62. Arthur DW, Vicini FA. Accelerated partial breast irradiation as part of breast conservation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:1726-1735.
63. Olivotto IA, Whelan TJ, Parpia S, et al. Interim cosmetic and toxicity results from RAPID: A randomized trial of accelerated partial breast irradiation using three-dimensional conformal external beam radiation therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31(32):4038-45.
64. La Cruz J, Lopez F, Valderama JL et al. Tratamiento con Braquiterapia Intersticial de alta tasa de dosis. *Reuvenez Oncology*. 2009; 21 (4): 203-211.
65. Arthur DW, Winter K, Kuske RR, et al. A phase II trial of brachytherapy alone after lumpectomy for select breast cancer: tumor control and survival outcomes of RTOG 95-17. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 72:467-473.
66. Vicini F, Winter K, Straube W, et al. A Phase I/II trial to evaluate three-dimensional conformal radiation therapy confined to the region of the lumpectomy cavity for stage I/II breast carcinoma: initial report of feasibility and reproducibility of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) study 0319. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:1531-1537.
67. Veronesi U, Orecchia R, Luini et al. Preliminary report of intraoperative radiotherapy (IORT) in limited-stage breast cancer that are conservatively treated. *Eur J cancer* 2011; 37: 2178-2183.
68. Vaidya JS, Tobias JS, Braum M et al. Targeted Intra Operative radiotherapy (TARGIT): an innovative approach to partial breast irradiation. *Semin Radiat Oncol*. 2005; 15: 84-91.
69. Vicini FA, Beitsch PD, Quiet CA, et al. First analysis of patient demographics, technical reproductibility, cosmesis, and early toxicity: results of the American Society Of Breast Surgeons MammoSite breast brachytherapy trial. *Cancer*. 2005;104:1138-1148.
70. Arthur DW, Vicini FA, Kuske RR, Wazer DE, Nag S; American Brachytherapy Society. Accelerated partial breast irradiation: an updated report from the American Brachytherapy Society. *Brachytherapy*. 2003; 2: 124-130.

71. Irvong P, Woodward Wa, Thames HD, rojas J, Olivotto IA, Bucholz TA. The ratio of positive to exceised nodes identifies highrisk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence risk estimates in breast cancer patients with 1-3 positive nodes; an analysis of prospective data from brithish Columbia and the MD Anderson Cancer Int J Radiat Oncol boil Phys 007; 68:59-65.
72. Orecchia R, Cioccan M, Lazzarirectal. A preliminary Report of Intraoperative Radiation Therapy With Electrons [LIOT] in Early-stage Breast Cancer. Breast 2003;12: 483-490.
73. Vaidyajs S, Joseph DJ, Tobias IS etal. Targeted Intraoperative Radiotherapy versus Whole Breast Radiotherapy for breast cancer TARGIT-A trial. An International, prospective, randomized, non inferiority phase 3 trial. Lancet 2010; 376: 91-102.
74. Vaidyajs S, Wenz F, Buisara M etal. TARGIT trialists`group. Risk-adapted targeted intraoperative radiotherapy for breast cancer: 5 year results for local control and overall survival form the TARGIT-A randomized trial. Lancet 2014; 383 (9917): 603-13.
75. Orecchia R. ELIOT Trial in Milan: results. Radiother Onco/2012; 103:54.
76. Leonardi MC, maisonneuve P, Mastrospasgua MG, etal. Howldo the ASTRO consensus statement guidelines for the application of accelerated partial breast irradiation fit intraoperative radiotherapy? A retrospective analysis of patients treated at the European Institute of Oncology. Int J. Radiot Biol Phys 2012; 83: 806-813.
77. Early Breast Cancer Trialists`Group. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer trialists` collaborative group. NEngl J Med 1995; 333: 1444-1455.
78. Host H, Brennhovd IO, Loch M, Postoperative radiotherapy in breast cancer-long-tern results from the oslo study. Int J. Radiat Oncolo Biol Phys 1986; 12: 727-732.
79. Cuzick J, Stewart H, Peto R, et al. Overiiew of randomized trials of postoperative adyuvant radiotherapy in breast cancer. Cancer Treat Rep 1987; 71:15-29.
80. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J, et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. N Engl J Med 1997; 337:949-955.

81. Ragaz J, Jackson SM, Le N, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in node-positive premenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1997; 337:956-962.
82. Harris JR, Halpin-Murphy P, McNeese M, et al. Consensus statement on postmactectomy radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 989-990.
83. Recht A, Gray R, Davidson NE et al. Locoregional failure 10 years after mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen without irradiation: experience of the Easttern Cooperative oncology Group DBCG 82b and randomized studies. *J Clin Oncol* 2006; 24 (15): 2268-2275.
84. Tghian A, Jeong JH, Momounas E et al. patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Projects randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4247-4254.
85. EBCTCG Early Breast Cancer Trialists`Collaborative Group. Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20 year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials. *Lancet* 2014;doi:10.1016/s0140-6736(14)60488-8.
86. Strom EA, McNeese MD, Fletcher GH, et al. Results of mastectomy and postoperative irradiation in the management of locoregionally advanced carcinoma of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991; 21:319-323.
87. D`Sousa N, Darmaning G, Fedorowicz Z, Inmediate versus delaret reconstruction following surgery for breast cancer. *Cochrane Data base Syst rev.* 2011 jul 6; (7): CD008674.
88. Evans G, Schusterman M, Krolls et al. Reconstruction and the radiated breast: is there a role for implant? *Plast. Reconstr.Surg.* 1995; 96: 1111-1115.
89. Kuske R., Schuyster R., Klein E., et. al. Radiotherapy and breast reconstruction: clinical results and dosimetry. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1991; 21: 339-346.
90. Urdaneta A. Radioterapia en pacientes con reconstruccion mamaria presentado al III Congreso Venezolano de Mastologia. Octubre 2005. *Revista Venezolana de Oncología* 2005; 17 [sup1]: 544-545.

91. Barry M, Kell MR. Radioteraphy and breast reconstruction: A meta-analysis. *Breast cancer Res treat* 2011; 127 (1): 15-22.
92. Shah C, Kundun N, Arthur D, Vicini F. Radiation therapy following post mastectomy reconstruction: a systematic review. *Ann surg oncol* 2013; 20(9): 1313-22.
93. Pascuale G, lares H, Gonzalez Claudia, et al. Experiencia en reconstrucción mamaria posterior a la mastectomia en el Instituto Oncológico Luis Razetti 2000-2004. *Reuvenez Oncol* 2006; 18 (2): 98-102.
94. National comprehensive cancer Network, NCCN Clinical practice guidelines in oncology: breast cancer. V1.2012. Available from: <http://www.nccn.org>. Cited August 13, 2012.
95. Gomez C, Chirad S, McCloskey S, et al. Papel de La Radioterapia posterior a Mastectomia Preservadora del Complejo areola pezón. *Annals of Surgical Oncology, Official Journal of the Society Surgical Oncology. FARCR.*2014.
96. Mauriac I, Durand M, Auric A, et al. Effects of primary chemotherapy in conservative treatment of breast cancer patients with operable tumors larges than 3cm. *Ann oncol* 1991;2: 347-354.
97. Brening D, Morrow M. Breast conservation surgery in the neoadyuvant setting. *Semin Oncol* 1998; 25: 13-18.
98. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. The effect en tumor response of adding preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and ciclo phosphamide: preliminary results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 4165-4174.
99. Chen Am, Meric-Bernstam F, Hunt KK, et al. Breast conservation after neoadjuvant chemotherapy. *Cancer* 2005; 103: 689-695.
100. CHUJC, Solin LJ, Hwang CC, et al. A non divergent three field matching technique for breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1037-1040.
101. Bese NS, Munshi A, Budrukkar A, eta al. Breast Radiation Therapy guideline implementation in Low-and Middle-Income countries cancer 2008; 113 (8): s2305-s2314.
102. Fisher B, baner M, Wickerhamd, etal. Relation of number of positive axillary node to the prognosis of patients with primary breast cancer: an NSABP Update. *Cancer.* 1993; 52: 1551-1557.

103. Takeda A, Shigemotsun, Koudo M, et al. The modified tangential irradiation technique for breast cancer: How to cover the entire axillary region *Int J y Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48%: 133-137.
104. Wong J, Oneill A, Recth A, Recht A, et al. The relationship between lymphatic vessel invasion, tumor size and pathologic nodal status, can we predict who can avoid a third field in the absence of axillary dissection? *Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000; 48:133-137.
105. Guiliano AE, Mc Call L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: The American college of surgeon oncology group Z 0011, randomized trial. *Annsurg* 2010; 252(3): 46-32.
106. Reznik J, Cianetti M G, Degaspe B, Fitzgerald J. Analysis of axillary coverage during tangential radiation therapy to the breast. *Int J. Radiat. Oncol. Biol. phys* 2005;61(1): 163-168.
107. Galimberti V, Cole BF, Zurrída S et al. IBCSG23-01 randomized controlled trial comparing axillary dissection versus no axillary dissection in patient with sentinel node micrometastases. *Lancet Oncol* 2013; 14(4): 297-305.
108. Rutgerse J, Donker M, Straver ME et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer patients. Final analysis of the EORTC Amoros trial (10985/22023) ASCO Annual Meeting 2013.
109. Recht A, Siddan R, Kaplan W, et al. Three-dimensional internal mammary lymphoscintigraphy: implications for radiation therapy treatment planning for breast carcinoma. *Int J. Radiat, Oncol. Biol. Phys* 1998; 14:477-489.
110. Mansur D, Kong F, Klein E, et al. Three-dimensional localization of internal mammary and axillary lymphatic regions at the significance optimized breast cancer treatment planning. *Int J. Radiat, Oncol. Biol. Phys* 2001;51 [SUPPL]:248 (Abstr)
111. Huang O, Wang I, Shen K et al. Breast cancer subpopulation with high risk of internal mammary lymph nodes metastasis: analysis of 2269 Chinese breast cancer patients treated with extended radical mastectomy. *Breast cancer Res treat* 2008; 107:379-387.

112. MCKinna F, Gothard L, Ashleys, etal. Limphatic relapse in women with early breast cancer: a difficult management problem, *Eur. J. Cancer* 1999; 35:1065-1069.
113. Halverson KJ, perez CA, Kuske RR, etal. Isolated local-regional recurrence of breast cancer following mastectomy: Radiotherapeutic management. *Int J. Radiat.Oncol.Biol.Phys* 1990;19(4):851-858.
114. Stadler B, Kogelnik HD. Local control and outcome of patients irradiated for isolated chest wall recurrences of breast cancer. *Radiother Oncol* 19987:8(2):105-111.
115. Crowe JP Jr., Gordon NH, Antunez AR, et al. Local-regional breast cancer recurrence following mastectomy. *Arch Surg* 1991; 126: 429-432.
116. Ballo MT, Strom EA, Prost H, et al. Local regional control of recurrent breast carcinoma after mastectomy: does hyperfractionated accelerated radiotherapy improve local control? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:105-112.
117. Hayes MK. Breast: Locally Advanced (T3 and T4) Inflammatory and recurrent tumors in: Crifford Chao KS, Perez C.A; Brady L W (ed) radiation Oncology Management Decisions Third Ed. Philadelphia. Lippincott Williams &Wilkins. 2011:405-415.
118. Arnalot PF, Fontanals AV, Gacerean JC, et al. Randomized clinical trial with two palliative radiotherapy regimens in pain ful bone metastasis: 30GY in 10 fractions compared with 8GY in single fraction. *Radiother Oncol* 2008; 89:150-155.
119. Sze WM, Shelley M, Held I etal, palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy-a systematic review of randomized trials. *Clin. ONcol.*2003; 15:345-352.
120. Lutzs, Berk L, Chang E, etal. American Society for radiation Oncology (ASTRO). Palliative radiotherapy for bone metastases: on ASTRO evidence-basad guideline. *Int J. Radiat. Oncol. Biol.Phys*2011; 79(4):965-976.
121. Feyer P, Sauther-Bihl ML, BudachW, eta. Breast Cancer Expert Panel of the german Society of radiation Oncology (DEGRO). DEGRO practical guidelines for palliative radiotherapy of breast cancer patients; brain metastases and leptomenigeal carcinomatosis *Strahlenther Oncol* 2010; 186(2):63-69.

122. Shah AA, Clifford Chaoks. Breast: Stage tis, T1 and: 2 tumors in: Clifford drao KS, Perez CA Brody Luther (ed), Radiation Oncology Management Decisions Third Ed/Philladelphia. Lippincott Willians S Wilkins 2011:373-404.
123. Golberg H, Prosnitz RG, Olson JA, etal. Definition of post Lupectomy tumor bed for radiotherapy boost field planning: Ct versus surgical clips. Int J. Radiat. Oncol. Biol.Phys, 2005;63:209-213.
124. Ludwing V, Schwab F, Guckemberger M, etal. Comparison of wedge versus segmented techniques in whole breast irradiation: effects on dose exposive out side the treatment volume. Stranienther Oncol.2008;184:307-312.
125. Descovich M, Fowble B, Bevan A, etal. Comparison effects on dose comparision between hybrid direct aperture optimized intensity-modulated radiotherapy for hole breast irradiation. Int J. Radiat Oncol.Biol. Phys.2009;76:91-99.
126. Galvin J, Powlis N, Fouble B, et al. A new technique for positioning tangential fields. Int J Radiat. Oncol. Biol. Phys.1993;26:877-889.
127. Croos M, Elson H, Aron B. Breast conservation radiation therapy technique for women with large breast. Int.J. Radiat.Oncol.Biol. phys.1989;17:199.
128. Merchant T., McCormick B. prone position breast irradiation. Int.J.Radiat.Oncol.Biol. Phys.1994; 30:187-2003.
129. MacDonald SM and Napolitano B. Early Breast Cancer in: Lee NY, LUJJ (ed) target volume delineation and field set up. A practical guide for conformal and intensive-modulated radiation therapy. New York. Springer 2013:73-77.
130. Rebolledo M, Ott S. El dilema del boost al lecho tumoral en el tratamiento preservador dle carcinoma mamario. En: Tratamiento conservador en: Cancer de mama. Hernandez G, Bernardelo E, Pinotti J, Barros (editores) Bogota McGrawhill Interamericana. 2002.
131. Fourget A, Campana F, dreyfush, etal. Radioterapia del cancer de mama: Avances y controversias. En: Umberto Veronesi (editores) Serie Avances en Oncologia. Vol III. Controversias en cancer de mama. Buenos Aires, Artes Graficas. Aconcagua S.A.1996.
132. Jagsi R, Chadha M, Moni J, etal.Radiation Field design in the ACO-SOG ZOO11 (Alliance) trial. JClin Oncol.2014; 32(32):3600-3606.

CAPÍTULO XXXIV
HORMONOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA

URMILA DOS RAMOS ROCHA
MARÍA TERESA COUTINHO

El estrógeno y la progesterona son los reguladores primarios del crecimiento y diferenciación del tejido mamario. Ambas hormonas esteroideas se producen, principalmente, en los ovarios. Ejercen sus efectos celulares por unirse y activar receptores nucleares específicos, el receptor de estrógeno (RE) y el receptor de progesterona (RP). Una vez activados, los receptores exhiben actividades de señalización transcripcionales y de membrana. Los principales receptores de estrógeno, son REa y REb. REa se expresa en la mayoría de los tumores malignos de la mama, 70 %, mientras que REb está menos caracterizado (1).

El rol del estrógeno en el tejido mamario fue descrito por primera vez por Dr. George T. Beatson quien notó que la ooforectomía en conejos resultó en la pérdida de la lactancia. Con base en ese resultado, en junio de 1895, le realizó ooforectomía a una paciente pre menopáusica con cáncer de mama, quien tuvo remisión completa y sobrevivió cuatro años (2). En 1897, el Dr. Stanley N. Boyd confirmó la utilidad de dicha terapia en una serie de 46 casos de pacientes pre menopáusicas con cáncer de mama (3). En 1923, Edgar Allen y Edward Doisy descubrieron una hormona ovárica, el estrógeno, que regula el tejido mamario. Durante las décadas siguientes, se desarrolló un amplio rango de terapias hormonales ablativas, hasta el descubrimiento y desarrollo del tamoxifeno por Harper y Walpole en 1967, quienes realizaban estudios de contracepción, resultando el tamoxifeno un contraceptivo fallido y se convertiría, posteriormente, en la primera terapia dirigida en el tratamiento y prevención del cáncer de mama (4) (5).

En la actualidad, la terapia combinada es la modalidad indicada cuando se trata de cáncer de mama en etapas tempranas, es así como, el tratamiento sistémico, la cirugía y la radioterapia tienen una función primordial cuando se diseña la estrategia terapéutica. La administración de la terapia sistémica adecuada antes o después de un tratamiento loco-regional óptimo, ha demostrado que disminuye el riesgo de recurrencia entre 50 % a 60 % y el riesgo de muerte por enfermedad en 40 % a 50 %.

La técnica empleada para la determinación de los receptores de estrógenos inicialmente era por métodos bioquímicos, lo cual implicaba un porcentaje nada despreciable de falsos positivos o negativos, lo que indujo a indicaciones erradas del primer anti-estrógeno utilizado (Tamoxifen). Con el advenimiento de nuevas técnicas, como la inmunohistoquímica (IHQ), se perfecciona la determinación de dichos receptores hormonales siendo, hoy en día, mucho más confiable sus resultados y por tanto más acertada su indicación terapéutica.

A mediados de la década de los años ochenta, se confirma la evidencia de que el tamoxifeno, administrado por varios años posterior a la cirugía curativa, reduce de manera significativa el riesgo de recurrencia y de muerte por cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Se establece además, que los receptores hormonales (RE y RP) positivos tienen valor predictivo de respuesta a la terapia anti-estrogénica u hormonal. Así, el uso rutinario de la ablación ovárica o de anti-estrógenos con alta toxicidad, como la aminoglutetimida, usados como terapia hormonal hasta entonces, caen en desuso (6).

Mecanismo de acción de los antiestrógenos

La molécula de estrógeno proviene de los diferentes cambios enzimáticos que se realizan a partir de la molécula de estradiol, la cual se produce tanto en ovarios y tejidos periféricos como tejido muscular, tejido graso y glándulas suprarrenales. Este estrógeno se une al receptor de estrógeno en el núcleo de la célula tumoral, formando un complejo E-R (Estrógeno-Receptor) que estimula la transcripción de ARN, produciendo un efecto mitogénico, acelerando la división celular (ver figura 1). Al describirse la relación entre supresión hormonal estrogénica y respuesta tumoral en mujeres premenopáusicas se acostumbraba el uso rutinario de la ablación ovárica a fin de destruir la principal fuente de producción de estrógeno y, en pacientes posmenopáusicas, se generalizó el uso de inhibidores de la producción de estrógenos en la glándula suprarrenal, como la aminoglutetimida, lo cual tenía como consecuencia el desarrollo de insuficiencia suprarrenal severa. Así, ambas medidas terapéuticas implicaban elevada toxicidad y morbilidad, con efectividad terapéutica cuestionable.

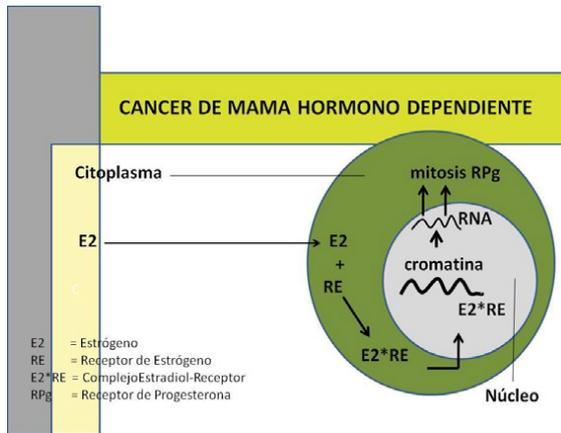


Figura 1. Mecanismo de acción de los estrógenos sobre el crecimiento celular.

Con el desarrollo de la molécula de tamoxifeno, se logra obtener mayor actividad terapéutica con baja toxicidad. Su mecanismo de acción es a través de su unión al receptor de estrógeno, impidiendo que el estrógeno producido por los tejidos periféricos se una, formando un complejo T-R (tamoxifeno-receptor), lo cual impide la transcripción del ADN nuclear, inhibiendo la mitosis y en consecuencia la división celular (ver figura 2). Con el advenimiento de esta molécula, crece el entusiasmo por el tratamiento del cáncer de mama, tanto en mujeres pre-menopáusicas como posmenopáusicas y se impulsan estudios a fin de perfeccionar las técnicas de determinación de los receptores hormonales hasta llegar al uso de la técnica de inmunohistoquímica hoy día utilizada.

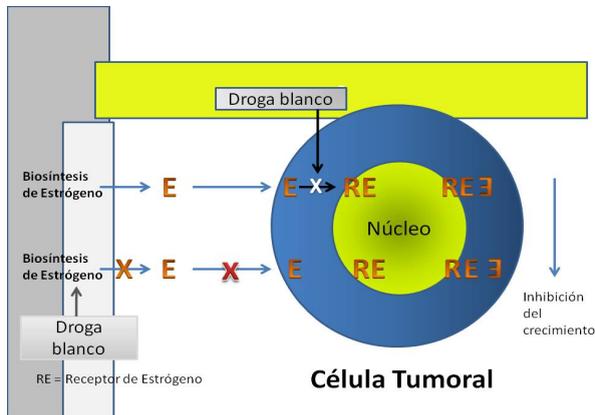


Figura 2. Mecanismo de acción del tamoxifeno

Durante más de treinta años, el tamoxifeno fue la única opción terapéutica para mujeres con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (subtipo molecular luminal). A partir de la década de los años 80, se comienzan a desarrollar otros anti estrógenos, como el fulvestrant, antagonista puro del receptor de estrógeno, el cual impide la transcripción del ADN nuclear uniéndose al receptor estrogénico con mayor afinidad que el tamoxifeno y, a diferencia de este, produce además la degradación acelerada del receptor (ver figura 3). Se desarrollan además otras moléculas específicamente dirigidas a la paciente posmenopáusica con cáncer de mama; se trata de los inhibidores de aromatasa (IA), que impiden la síntesis de estrógeno en tejidos periféricos, los cuales son fuente de estrógeno en las pacientes menopáusicas.

Los inhibidores de aromatasa impiden la síntesis de estradiol, bloqueando la actividad enzimática aromatasa que permite a la androsterodiona y a la testosterona transformarse en estradiol y posteriormente en estrógeno, es decir, actúan en el orden de la glándula adrenal y tejidos periféricos (ver figura 4). Actualmente hay tres agentes inhibidores de aromatasa: exemestane, anastrozol y letrozol.

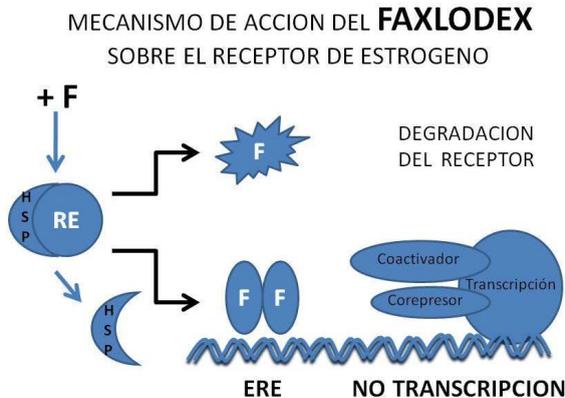


Figura 3. Mecanismo de acción Fulvestrant

Exemestane es un inhibidor esteroideo irreversible de la enzima aromatasa, mientras que anastrozol y letrozol son inhibidores no esteroideos reversibles (ver figura 5). El nivel de supresión plasmático pueden alcanzar 80 % cuando se usan IA no esteroideos, mientras que el nivel de supresión puede ser 65 % cuando se usa IA esteroideos (7). Las guías de orientación terapéutica actuales de tratamiento hormonal adyuvante en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama luminales, recomiendan siempre incluir un IA en la terapia hormonal adyuvante, solo o secuencial con tamoxifeno (8).

**INHIBIDORES DE AROMATASAS:
MECANISMOS DE ACCION**

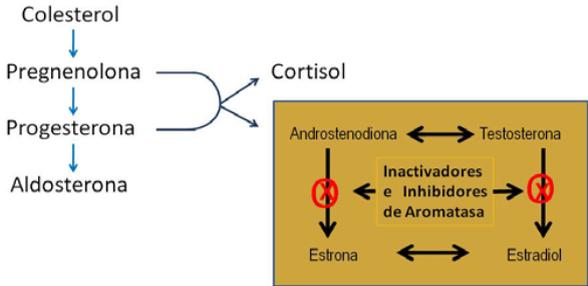


Figura 4. Mecanismo de acción de los inhibidores de aromatasa

Perfil de toxicidad del tratamiento hormonal

Aproximadamente el 60-65 % de los tumores de mama son luminales (receptores hormonales positivos), por lo que deben recibir alguna modalidad terapia anti-estrogénica. Hasta 1980, el tamoxifeno fue la única opción terapéutica adyuvante, tanto en pre menopáusicas como posmenopáusicas, logrando reducir en 40 % la tasa de recaída y en 31 % del riesgo de muerte, independientemente del uso de quimioterapia, edad, menopausia y compromiso ganglionar; este beneficio se mantiene a los quince años de seguimiento. Actualmente, está también indicado como quimio prevención en mujeres sin cáncer de mama pero consideradas de alto riesgo. Sus efectos secundarios más frecuentes son los “calorones” y descargas vaginales ocasionales. Los fenómenos tromboembólicos (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar) se suceden en menos de 1 % de los pacientes. Debido a su acción estrogénica en el endometrio, se describe la hiperplasia endometrial y casos de carcinoma de endometrio pero, su incidencia es muy baja (1.6 x 1000 pacientes). Los beneficios obtenidos con la terapia con tamoxifeno, superan a este bajo riesgo de malignidades endometriales (9).

Con respecto a los agentes inhibidores de aromatasa, su uso es exclusivamente en las pacientes posmenopáusicas. No son activos en mujeres con ovarios funcionales y no debería ser usado cuando la función ovárica no puede evaluarse fielmente en los casos de amenorrea inducida por el tratamiento con quimioterapia. Sus efectos secundarios más frecuentes son los ligados a la deprivación estrogénica: “calorones”, sequedad vaginal, disminución de la libido. Menos frecuentes pero, puede llegar a ser limitante en el

10 % de las pacientes, los efectos músculo-esqueléticos, principalmente poli artralgias. Adicionalmente, disminución de la densidad mineral ósea, produciendo o empeorando la osteoporosis, con aumento de la tasa de fracturas, por lo que deben recibir adicionalmente terapia preventiva con bifosfonatos y suplementos de calcio con vitamina D.

**INHIBIDORES DE AROMATASA:
PERFIL DE ACTIVIDAD**

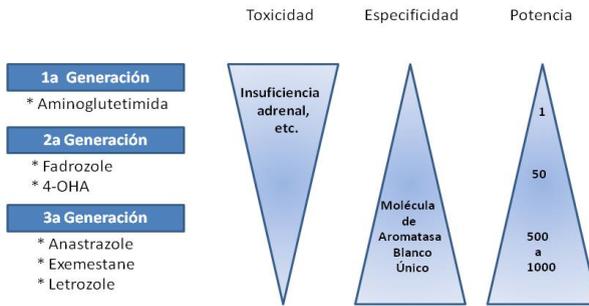


Figura 5. Inhibidores de aromatasa.

Tratamiento hormonal adyuvante en la paciente premenopáusica

Es indiscutible en la actualidad el beneficio del uso de algún tratamiento encaminado a producir bloqueo hormonal en las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos (RH+), con o sin quimioterapia adyuvante previa y después de un tratamiento loco-regional adecuado.

El 20 a 30 % de las pacientes con cáncer de mama son menores de 50 años y el 60 % tienen tumores luminales (RH positivos). El tamoxifeno es el tratamiento hormonal adyuvante de elección para las pacientes premenopáusicas. La duración es de por lo menos cinco años. Se ha evaluado el beneficio de administrarlo por diez años en dos estudios, ATLAS (10) y aTTom (11), comparado con la duración estándar de cinco años. El análisis combinado de ambos estudios concluye que el uso prolongado a diez años produjo reducción significativa de la tasa de recurrencia y mortalidad por cáncer de mama, particularmente en la segunda década después del diagnóstico. Hubo aumento del riesgo acumulativo de cáncer endometrial de 1,6 % a 3,1 % así como de la enfermedad tromboembólica. Si bien no hay un grupo específico de pacientes para el uso de tamoxifeno por diez años, aquellas

pacientes que permanezcan pre menopáusicas después de los primeros cinco años y aquellas con alto riesgo de recaída tardía —por ejemplo, ganglios positivos—, pudieran considerarse para continuar tamoxifeno por diez años.

El tamoxifeno (TMX) puede usarse solo o con ablación/supresión (AO/SO) ovárica. Esta puede ser lograda de manera permanente con cirugía (ooforectomía) o radiación ovárica o de manera reversible con la utilización de agonistas LHRH, goserelin o leuprolide, mensualmente o cada meses meses en su forma de depósito. La supresión ovárica parece tener mayor beneficio en las pacientes muy jóvenes. La SO se ha evaluado en distintos escenarios: comparada vs quimioterapia, quimioterapia con y sin SO, tamoxifeno con y sin SO, con resultados no concluyentes y conflictivos. El metaanálisis de EBCTCG (Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group-Oxford) no identificó diferencias significativas en tasa anual de recaída o muerte con la adición de AO/SO a quimioterapia en mujeres menores de 40 años o de 40 a 49 años (12). Estudios aleatorios posteriores, Intergroup 0101 (SO vs SO + TMX) y ABSCG 12 (SO + TMX vs SO + anastrozol), no fueron concluyentes en cuanto al aporte de la AO/SO al tratamiento con tamoxifeno (13) (14).

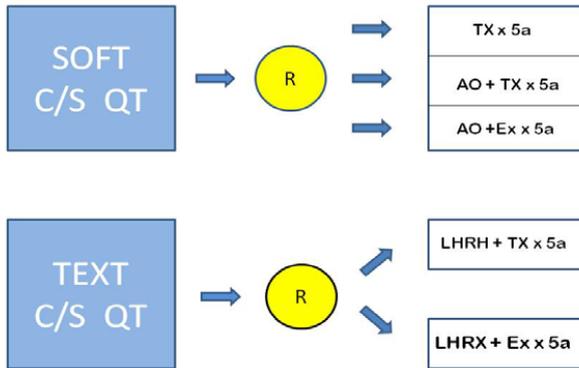


Figura 6. Internacional Breast Cancer Study Group: Tratamiento endocrino adyuvante en mujeres premenopáusicas. Receptores hormonales positivos SOFT: Supresión ovárica, Qt: Quimioterapia, TX: Tamoxifeno, OA: supresión ovárica (quirúrgica o química o radiación). TEXT: Tamoxifeno-Exemestane, LHRH: hormona liberadora de hormona luteinizante, Ex: Exemestane. R: selección.

Dos estudios Fase III, TEXT (Tamoxifeno and Exemestane Trial) y SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) evaluaron el uso de AO/SO con tamoxifeno vs AO/SO con exemestane por cinco años en pacientes pre menopáusicas con cáncer de mama (15). La AO/SO se logró con agonistas

LHRH, ooforectomía o irradiación ovárica (ver figura 6). En el análisis combinado de ambos estudios, la sobrevida libre de enfermedad (SLE) fue 92,8 % en el grupo con exemestane vs 88,8 % en el grupo con tamoxifeno (HR 0,66 $p < 0,001$), sin diferencias en sobrevida global (SVG). En el estudio SOFT, pacientes pre menopáusicas con RH positivos, fueron distribuidas aleatoriamente a recibir tamoxifeno solo, tamoxifeno + AO/SO o AO/SO + exemestane. En el reporte con más de cinco años de seguimiento, no hubo diferencias en SLE entre tamoxifeno y AO/SO + tamoxifeno. Sin embargo, en un análisis de subgrupo, las pacientes con alto riesgo de recaída que habían recibido quimioterapia adyuvante previa al tratamiento hormonal, se beneficiaron de la AO/SO, con SLE a cinco años de 78 % con tamoxifeno solo, 82,5 % con AO/SO + tamoxifeno y 85,7 % con AO/SO + exemestane. En el subgrupo de pacientes de bajo riesgo de recaída, no hubo diferencia en adicionar AO/SO a tamoxifeno. Con base en estos resultados, se recomienda AO/SO + exemestane en el tratamiento hormonal adyuvante de la paciente pre menopáusica con enfermedad con alto riesgo de recaída, pacientes jóvenes, ganglios positivos, tumores grandes, alto grado tumoral, Her2+, etc.

Tratamiento hormonal adyuvante en la paciente pos menopáusica

Los medicamentos inhibidores de aromatasas (IA) —anastrozol, letrozol y exemestane— están indicados en este grupo de pacientes, además del tamoxifeno. Ha sido bien demostrado que los IA reducen el riesgo de recurrencia en este grupo de pacientes. Se han evaluado como única terapia, siguiendo al tratamiento con tamoxifeno de 3 a 6 años en tratamiento extendido y como terapia inicial seguido de tamoxifeno (TMX). Dos estudios Fase III evaluaron terapia inicial con tamoxifeno o con inhibidor de aromatasas, ATAC y BIG-98 (16) (17). El estudio ATAC evaluó Anastrozol vs TMX vs TMX seguido de Anastrozol —completando 5 años—; demostró disminución significativa de las recurrencias con anastrozol vs TMX y sin beneficio con la combinación en comparación con anastrozol. El estudio BIG-98 evaluó Letrozol vs TMX vs Letrozol x 2 años seguido de TMX por 3 años o TMX por 2 años seguido de letrozol por 3 años; demostró beneficio en SLE y SVG de letrozol sobre TMX, sin diferencia entre los brazos de tratamiento secuencial en comparación con letrozol solo. El estudio TEAM (18), evaluó exemestane vs tamoxifeno y exemestane vs tamoxifeno por 3 años seguido de exemestane (total 5 años), demostrando similar resultado en tasa de recaída y sobrevida entre exemestane solo y el brazo de

tratamiento secuencial. En conclusión, no hay beneficio en iniciar con tamoxifeno por 2,5 a 3 años y cambiar al IA sobre iniciar con el IA y mantenerlo por 5 años.

Cinco estudios han evaluado el uso de tamoxifeno por 3 años seguido de un IA vs continuar tamoxifeno; con anastrozol (Estudios ITA, ARNO 95, ABCGS 8, metanálisis de los tres primeros) y con exemestane (Estudio IES) (19) (20) (21) (22) (23); en todos, la tasa de recaída disminuyó significativamente con el uso del IA después del tamoxifeno vs continuar tamoxifeno hasta 5 años. En algunos, incluyendo el metanálisis, se reporta aumento significativo de la SVG (anastrozol).

El estudio MA-17 (24), evaluó terapia hormonal extendida comparando tamoxifeno por 4,5 a 6 años seguido de letrozol por 5 años vs tamoxifeno seguido de placebo, demostró disminución significativa de la tasa de recurrencia y de la ocurrencia de cáncer contralateral, sin diferencias en SVG excepto en el grupo de pacientes con ganglios positivos. Otro estudio que evaluó la terapia hormonal extendida, fue el ABCSG 6 (25), con anastrozol por 3 años después de 5 años con tamoxifeno vs tamoxifeno por 5 años seguido de placebo; los resultados reportan reducción significativa de la tasa de recaída para las pacientes que continuaron con la terapia extendida (HR 0,62). Las diferentes características de las poblaciones incluidas en los estudios, hace difícil su comparación. Un metanálisis (26) acerca del uso de IA como única terapia vs tamoxifeno solo vs terapia secuencial después de 3 años de tamoxifeno, concluye disminución significativa de la tasa de recaída y mejor sobrevida, sin claro impacto en la sobrevida para los brazos que incluyeran el IA. No está claro aún cuál es el régimen óptimo: inicial, secuencial o extendido, pero debería siempre incluir a un inhibidor de aromatasa. La duración óptima del tratamiento con inhibidor de aromatasa no ha sido establecida. La eficacia y seguridad de dicho tratamiento más allá de 5 años está siendo evaluada.

En conclusión, el tratamiento hormonal adyuvante en la paciente posmenopáusica debe siempre incluir un inhibidor de aromatasa: como primera y única terapia por 5 años, como terapia secuencial después de 2,5 a 3 años de tamoxifeno, completando en total 5 años, o como terapia extendida por 5 años después de 5 años con tamoxifeno (ver figura 7). Aquellas pacientes que inicien tratamiento con tamoxifeno y rechazaran o tuviesen contraindicación al uso de aromatasa, pueden continuar con tamoxifeno hasta completar 10 años.

ESQUEMAS DE ADYUVANCIA CON INHIBIDORES DE AROMATASA NO ESTEROIDEOS Y TAMOXIFEN



Figura 7. Esquemas de adyuvancia con inhibidores de aromatasa no esteroideos y Tamoxifeno.

Perfiles de expresión genética en tumores con receptores hormonales positivos

Hoy día se cuenta con pruebas de perfiles de expresión genética que permiten ubicar al tumor, con receptores hormonales positivos, en categorías de riesgo que, en conjunto con las características clínicas y anatomopatológicas de la lesión, dan soporte para la toma de decisiones del tratamiento sistémico con quimioterapia adicional a la terapia hormonal. Una de estas pruebas es el OncotypeDx, que evalúa 21 genes del tumor relacionados con la proliferación celular, invasión, metástasis y HER2. Es una prueba indicada en pacientes premenopáusicas con tumores luminales con ganglios negativos y en pacientes posmenopáusicas con tumores luminales con ganglios negativos o positivos hasta tres ganglios. Aquellas lesiones de bajo riesgo de recaída pueden tratarse solo con terapia endocrina y las de alto riesgo deben recibir quimioterapia además de la terapia hormonal. En este último caso, el paciente recibe la quimioterapia y posteriormente inicia la hormonoterapia.

En los casos en que no se cuenta con estas pruebas o no es posible para el paciente realizarlas, se debe estimar el riesgo de recaída del paciente sobre la base de las características clínicas —edad, estadio, etc.— y patológicas de la lesión —grado histológico, embolismo vasculo linfático, compromiso ganglionar, intensidad y porcentaje de RH, Ki 67—, para la toma de decisión acerca del beneficio de la quimioterapia adyuvante.

Enfermedad metastásica RH positivo

El pronóstico en el grupo de pacientes con enfermedad metastásica RH positivo depende del estadio al diagnóstico, intervalo libre de enfermedad, tipo de terapia adyuvante recibida y extensión y patrón de la enf. metastásica —visceral vs no visceral—. A pesar del curso a veces indolente, es incurable, con SV media de 2 a 3 años y SVG a 5 años de 24 %. Eventualmente, la enfermedad oligometastásica presenta mayor sobrevida, representando una enfermedad crónica.

El tratamiento sistémico de la enfermedad recurrente o metastásica, no es curativo. Tiene como finalidad extender la sobrevida y mejorar o mantener la calidad de vida, por lo que tratamientos con menor toxicidad son los preferidos. En general, en el caso de la enfermedad con RH positivos, la indicación es utilizar tratamiento hormonal siempre que sea posible, independientemente del número de órganos comprometidos, ya que aproximadamente 50 a 60 % responderán al mismo, excepto en aquellos pacientes con enfermedad visceral sintomática o “crisis visceral” en los que sería recomendable utilizar quimioterapia citotóxica de inicio para inducción rápida de respuesta tumoral.

En la paciente pre menopáusica con enfermedad recurrente o metastásica con RH positivos, que no ha recibido anti estrógeno, el tratamiento debe contemplarlo solo o incluyendo supresión ovárica con terapia endocrina de uso en posmenopáusica, como un inhibidor de aromatasa, por ej. Si la recurrencia sucede durante o dentro de 12 meses del tratamiento con tamoxifeno, el AO/SO con IA podría ser una opción razonable. Sin embargo, la tendencia en este grupo de pacientes es iniciar tratamiento con quimioterapia citotóxica y posteriormente mantener la respuesta con la terapia endocrina.

Las opciones de tratamiento hormonal para la paciente posmenopáusica son más amplias: inhibidores de aromatasa, antagonistas de los RE (Tamoxifeno), sub reguladores del RE (fulvestrant), progestágeno (acetato de megestrol), andrógenos y altas dosis de estrógeno. Más recientemente aprobada, se incluye la terapia blanca con inhibidores de quinas dependiente de ciclina 4/6, palbociclib o ribociclib combinado con letrozol o fulvestrant, como primera línea de tratamiento.

En primera línea, los IA demuestra sobrevida libre de progresión de 6 a 12 meses; en algunos casos, mayor a 12 meses y la sobrevida global de 18 a 24 meses para enfermedad visceral y 40 meses para enfermedad no

visceral Fulvestrant es un antagonista puro del receptor de estrógeno que se une a este con alta afinidad —110 veces mayor que el Tamoxifeno— y es un sub regulador del receptor de estrógeno produciendo su degradación. Tiene acción dosis dependiente sobre el receptor de estrógeno y progesterona y no tiene resistencia cruzada con Tamoxifeno, por lo que puede utilizarse en las pacientes que progresan a Tamoxifeno; en dicho grupo de pacientes, comparado con anastrozol, hubo significativo aumento del tiempo hasta progresión de 23,4 vs 13,1 meses (HR 0,66) y de SV media de 54 vs 48 meses (27). Está aprobado desde 2002 como monoterapia para pacientes posmenopáusicas que han progresado a previa terapia anti estrógeno, en 2016 se aprobó su uso con palbociclib y con ribociclib en 2018, como primera línea y, en 2017, fue aprobado como monodroga en terapia de primera línea en pacientes que no han recibido previa terapia endocrina, por los resultados del estudio FALCON (28) en el que se comparó vs anastrozol, con mejores resultados en sobrevida libre de progresión, sin datos maduros de SVG.

Palbociclib es un inhibidor altamente selectivo de actividad quinasa dependiente de ciclina CDK 4/6, que son proteínas que regulan la progresión del ciclo celular. El estudio Fase II, PALOMA (29), evaluó el uso de letrozol vs letrozol + palbociclib como tratamiento de primera línea en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico RH+. La sobrevida libre de progresión media fue 10 meses vs 20 meses, respectivamente (HR 0,48). Hubo mayor incidencia de efectos secundarios grado 3/4 con la combinación: neutropenia, anemia, fatiga, trombocitopenia. Palbociclib también ha sido evaluado en combinación con fulvestrant en el estudio Fase III, PALOMA 3 (30) vs fulvestrant en pacientes pre menopáusicas (con supresión ovárica análogo LHRH) y posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado RH + con progresión a previa terapia endocrina, con aumento significativo de la sobrevida libre de progresión media de 9,2 meses vs 3,8 meses (HR 0,42). Ambas combinaciones se encuentran ya aprobadas para el manejo, de primera línea, de la paciente posmenopáusica y, en el caso de palbociclib + fulvestrant, también en pre menopáusica (con supresión ovárica).

Uno de los mecanismos más frecuentes de resistencia hormonal es la activación de las vías de traducción de señal del complejo mTor (Mammalian Target of rapamycin). Los agentes inhibidores de mTor se han evaluado en combinación con inhibidor de aromatasa, para revertir la resistencia hormonal mediada por este mecanismo. El estudio Fase III, BOLERO 2 (31), evaluó la combinación de exemestane con everolimus (inhibidor de mTor) vs exemestane solo, en pacientes postmenopáusica con cáncer de mama

avanzado RH + con progresión o recaída a IA previo, letrozol o anastrozol. La combinación resultó en aumento significativo de la SV media de progresión de 11 vs 4,1 meses (HR 0,38). Los efectos secundarios más frecuentes, atribuidos al everolimus: estomatitis, infecciones, erupción cutánea, neumonitis e hiperglicemia. Este esquema de tratamiento está aprobado para los casos que cumplan con las características de la población incluida en este estudio.

Las pacientes con progresión a terapia de primera línea, sobre todo si se logra respuesta o larga estabilización de la enfermedad, tienen alta posibilidad de respuesta a terapia hormonal de segunda línea.

Referencias

1. Bland KI, Copeland EM. The Breast E-Book: Comprehensive. Management of Benign and Malignant Diseases. Elsevier; 2009.
2. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. Lancet. 1896; 148(3803):162-165.
3. Boyd S. On oophorectomy in the treatment of cancer. Br Med J. 1897; 2(1918):890-896.
4. Harper MJ, Walpole AL. A new derivative of triphenylethylene: effect on implantation and mode of action in rats. J Reprod Fertil. 1967 Feb; 13(1):101-119.
5. Hamilton A, Hortobagyi G. Chemotherapy What progress in last 5 years. JCO 2005; 23(8): 1760-1775.
6. Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group-Ovary ablation in early Breast Cancer Overview of the Randomised Trials. Lancet 1996; 348(9036): 1189-1196.
7. Geisler j Haynes B. Influence of Letrozole and Anastrozole on Total body aromatization and plasma estrogen levels in post-menopausal breast cancer patients. Evaluated in a Randomized, cross over study. JCO 2002; 20: 751-757.
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2018. Version I. 2018. March 2018. NCCN.org.
9. The Am. Colleague of Obstetricians and Gynecologist. Committee Opinion. 2014. Number 601.

10. Davies C., Pan H., Godwin J. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381: 805-816.
11. Gray RG, Rea DW, Handley K. ATTom: randomized trial of 10 versus 5 years of adjuvant tamoxifen among 6,934 women with estrogen receptor-positive (ER+) or ER untested breast cancer—preliminary results. *Proc Am J Clin Oncol*. 2008; 26(suppl 10)abstr 513.
12. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group: Effect of Chemotherapy and Hormonal Therapy for early Breast Cancer on recurrence and 15 year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005; 365: 1687-1717.
13. Davidson NE, O'Neill AM, Vukov AM, et al. Chemoendocrine therapy for premenopausal women with axillary lymph node-positive, steroid hormone receptor-positive breast cancer: results from INT 0101 (E5188) *J Clin Oncol*. 2005; 23:5973–5982.
14. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. ABCSG-12 Trial Investigators. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:679-691.
15. Pagani O., Regan MM., Walley BA., et al. Adjuvant Exemestane con SO in premenopausal breast cancer. *NEJM*. 2014; 371: 107-118.
16. Baum M, Budzar AU, Cuzick J., et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2131-2139.
17. Thürlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:2747-2757.
18. Jones SE, Seynaeve C, Hasenburg A, et al. Results of the first planned analysis of the TEAM (tamoxifen exemestane adjuvant multinational) prospective randomized phase III trial in hormone sensitive postmenopausal early breast cancer [abstract 15] *Cancer Res*. 2009;69:67s.
19. Boccardo F, Guglielmini P, Bordonaro R, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: long term results of the Italian tamoxifen anastrozole trial. *Eur J Cancer*. 2013;49:1546-1554

20. Kaufmann M, Jonat W, Hilfrich J, et al. Improved overall survival in postmenopausal women with early breast cancer after anastrozole initiated after treatment with tamoxifen compared with continued tamoxifen: the ARNO 95 Study. *J Clin Oncol.* 2007;25:2664-2670.
21. Dubsy PC, Jakesz R, Mlineritsch B, et al. Tamoxifen and anastrozole as a sequencing strategy: a randomized controlled trial in postmenopausal patients with endocrine-responsive early breast cancer from the Austrian breast and colorectal cancer study group. *J Clin Oncol.* 2012;30:722-728.
22. Jonat W, Gnant M, Boccardo F, et al. Effectiveness of switching from adjuvant tamoxifen to anastrozole in postmenopausal women with hormone-sensitive early-stage breast cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2006 Dec; 7(12):991-996.
23. Bliss JM, Kilburn LS, Coleman RE, et al. Disease-related outcomes with long-term follow-up: an updated analysis of the intergroup exemestane study. *J Clin Oncol.* 2012;30:709-717.
24. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Sep 7; 97(17):1262-1271.
25. Jakesz R, Greil R, Gnant M, et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group. Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian breast and colorectal cancer study group trial 6a. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:1845-1853.
26. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol.* 2010 Jan 20;28(3):509-518.
27. Ellis MJ, Llombart-Cussac A, Feltl D, et al. Fulvestrant 500 mg Versus Anastrozole 1 mg for the First-Line Treatment of Advanced Breast Cancer: Overall Survival Analysis From the Phase II FIRST Study. *J Clin Oncol.* 2015 Nov 10;33(32):3781-3787.
28. Robertson J, Bondarenko I, Triskina E, et al. Fulvestrant 500mg vs anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): An international, randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2016; (388): 2997-3005.

29. Finn RS, Crown JP, Lang I. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2015 Jan;16(1):25-35.
31. Baselga J, Campone M, Piccart M, et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:520-529.

CAPÍTULO XXXV
QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE MAMA

PATRICIA NÚÑEZ DE VILLAVICENCIO
EVA NOHELIA GARCÍA TERÁN

Tratamiento adyuvante sistémico

La selección del tratamiento adyuvante sistémico debe considerar el subtipo de cáncer de mama y el riesgo de recurrencia. Los tratamientos disponibles actualmente y sus combinaciones se basan en hormonoterapia, quimioterapia (QT) y el anticuerpo monoclonal Trastuzumab. Puede realizarse la estimación del riesgo de recurrencia y muerte por cáncer de mama utilizando un programa adyuvante *online*. La Supervivencia global (SG), la supervivencia específica por el cáncer de mama y la supervivencia libre de eventos previstas por ese programa fueron evaluadas con 4.083 pacientes, por medio de una base de datos independientes de la Columbia Británica. Hubo concordancia entre los valores estimados por el programa y los observados en 10 años con una diferencia de apenas 1 % excepto para dos subgrupos de pacientes: edad entre 20 y 35 años y presencia de invasión linfovascular. Se consideran varios grupos de riesgo:

Riesgo Bajo (No requieren QT adyuvante; riesgo de muerte < 10%)

1. T < 0,5 cm (incluyendo el micro invasor) y HER - 2 negativo.
2. T entre 0,6 y 1 cm, en la ausencia de todos los siguientes factores de pronóstico adverso: grado histológico 3, invasión vascular o linfática, edad < 35 años y HER -2 positivo.
3. T entre 1 y 2 cm. grado histológico y nuclear 1 en la ausencia de todos los siguientes factores de pronóstico adverso: invasión vascular o linfática, edad < 35 años y HER -2 positivo.

Riesgo Intermedio (Riesgo de Muerte entre 10 y 20 %)

1. T entre 0,6 y 1 cm y cualquiera de los siguientes factores de pronóstico adverso: grado histológico 3, invasión vascular o linfática y edad < 35 años.
2. T entre 1 y 2 cm, HER -2 negativo y cualquiera de los siguientes factores de pronóstico adverso: grado histológico > 2 invasión vascular o linfática o edad <35 años.

Riesgo Alto (Riesgo de muerte > 20 %)

1. T > 1 cm. y HER -2 positivo
2. Ganglio Linfático Positivo > 3
3. Ganglio Linfocítico Negativo. T > 2 cm. y HER - 2 positivo CII, ()
rICO 1 2007 2

Paciente de bajo riesgo altamente respondedoras a tratamiento hormonal (Saint Gallen Oncotypedx)

Tamoxifeno:

Diariamente por 5 años

De acuerdo con un metanálisis, la adición de la quimioterapia al tratamiento disminuye el riesgo relativo de recurrencia del cáncer de mama en 15 % (HR= 0.85 + 0.0.7) el riesgo de muerte por cáncer de mama el 11 % (HR + 0 – 0.008) no), no existe duda de que la quimioterapia adyuvante aumenta la supervivencia de pacientes con cáncer de mama y que los esquemas mas tóxicos producen un mayor beneficio relativo y absoluto. El beneficio relativo es básicamente similar en los varios estadios; entretanto, mientras más responda el tumor a la hormona es menor el beneficio relativo de la adición de la QT a la hormonoterapia. Así en el proceso de decisión de adicionar o no la QT. El tipo histológico también entra en la ecuación. Tenemos así que pensar la magnitud del beneficio absoluto vs la toxicidad inherente a cada tratamiento. Si hay indicación para la QT, la hormonoterapia debe ser administrada solamente después del término de la QT. Actualmente esta claro que el uso concomitante de hormonoterapia y QT disminuye la eficacia de esta, de acuerdo al reporte del estudio aleatorizado INTERGROUP0100, QUE COMPARÓ CAF seguido de Tamoxifeno (T) (N=566) versus CAFT seguido de (n=550) versus T solamente (n=361). Los resultados, con un seguimiento de 0 años, fueron actualizados en el congreso de San Antonio en 2004 y mostraron que la supervivencia libre de enfermedad para CAF concomitante a T (reducción de riesgo de 20 % P 0.03), resultado similares, aunque no estadísticamente significativos fueron observados en un estudio español con solo 474 pacientes.

HER2Neu Negativo Riesgo Intermedio

CICLOFOSFAMIDA, METOTREXATE, FOLUOURACILO (CMF) Ciclofosfamida: 600 mg /m2 I diall Metotrexate 40 In9/m2 se IV el día 1, Fluorouracilo: DD 2 se IV Cada 21 días) 16 ciclos.

FLUOURACILO, DOXORRUBICINA, CICLOFOSFAMIDA. Fluorouracilo 50 mg/m² se IV di Doxorubicina: 50 mg/m² se IV di Ciclofosfamida: 500 mg/m² se IV di Y 8 cada 21 días por 6 ciclos.

Enfermedad localmente avanzada

A la luz de los datos de la quimioterapia QT adyuvante con Trastuzumab, el tratamiento neoadyuvante con pacientes con cáncer de mama localmente avanzado debe dividirse de acuerdo con el estado del HER-2. El clásico estudio que comparó el valor de QT neoadyuvante versus adyuvante, usando el esquema AC, mostró que el impacto en la supervivencia es el mismo a pesar de que la QT fue administrada antes o después de la cirugía. Dos metanálisis recientes compararon la adyuvancia versus neoadyuvancia confirman esos hallazgos. La gran ventaja de la neoadyuvancia es el aumento de las tasas de cirugías conservadoras de mama. Varios estudios mostraron claramente que la ocurrencia de respuesta patológica completa (RCp) después de la QT neoadyuvante, se correlaciona firmemente con la supervivencia de pacientes portadoras de carcinoma ductal invasor. En aquellas pacientes con RCp frecuentemente se informan supervivencias libres de enfermedad en aproximadamente 80 % con un seguimiento desde hasta 8 años. En la mayoría de los estudios la tasa de RCp se ubica entre 5 y 30 % con una mediana del 15 %. Las pacientes con RE negativo y grado alto histológico muestran una tasa de RCP significativamente mayor del de pacientes con RE positivo o de grado bajo. La aplicación de los criterios de estadificación TNM del tumor residual encontrando en la finalización de la QT neoadyuvante permite prever con relativa precisión las probabilidades de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global de las pacientes sometidas a la QT preoperatoria. Se debe destacar que la definición de RCp implica la ausencia de carcinoma invasor en la mama y ganglios linfáticos axilares.

La presencia del componente residual *in situ* no constituye un factor pronóstico adverso en las pacientes en las cuales se verifica la desaparición completa del componente invasor el tipo histológico también ejerce influencia en la respuesta a la QT. Una extensa revisión recientemente publicada muestra que las pacientes portadoras de carcinoma lobulillar clásico, típicamente HER-2 negativo y de grado bajo, presentan índice de RCp significativamente inferior de las pacientes portadora de carcinoma ductal invasor. A pesar de exhibir menor tasa de RCp. Dos estudios recientes mostraron que esas pacientes presentan supervivencias libres de enfermedad y SG significativamente mas prolongadas que las pacientes portadoras de carcinoma

ductal invasor tratadas con el mismo esquema de QT neoadyuvante. El resultado de la QT neoadyuvante fue recientemente analizado de forma comparativa entre los tumores triple negativo y no de triple negativos las neoplasias triples presentan tasa de RCp más elevadas aunque con mayor probabilidad de recurrencia, razón por la cual proporcionan una tasa de supervivencia libre de enfermedad y una SG inferiores a aquellas alcanzadas por las demás pacientes. Entre tanto el pronóstico de las pacientes triple negativas que alcanza RCp se superpone a las demás pacientes, ilustrando, también en ese contexto, la importancia pronóstica de la RCP. En tumores inoperables, a pesar de no existir diferencias significativas en términos de SG entre la utilización de la cirugía aisladamente y el uso de la radioterapia post QT neoadyuvante las tasas de control local muestran ser superiores cuando ambas, cirugías y RT son incluidas en la terapia multimodal.

Un estudio retrospectivo de MD Anderson Cancer Center (MDACC) sugiere que en el cáncer inflamatorio la adición a la cirugía post QT de inducción que aumenta en 5 años la supervivencia de las pacientes con buena respuesta a la QT.

En este caso se busca que la paciente que tiene una enfermedad extensa localmente pueda recibir quimioterapia neoadyuvante de modo de reducir el tamaño tumoral y lograr una supervivencia.

Enfermedad metastásica

Factores que influyen en la selección del tratamiento:

Los principales factores son la expresión de HER-2 de receptor hormonal (RH), los locales de metástasis (predominantemente visceral versus ósea) el estado menopáusico, el tipo de QT administrada anteriormente y el intervalo libre de enfermedad.

Tratamiento de primera línea

La aprobación del trastuzumab en la primera línea en combinación con QT se basó en un único estudio de fase II, el cual comparó Trastuzumab combinado a la QT —Paclitaxel para pacientes que recibieron antracíclicos en la adyuvancia, y antracíclicos con ciclofosfamida para quien no recibió antraciclina previamente— versus QT solamente y mostró aumento de la tasa de respuesta de supervivencia libre de progresión y de supervivencia global (SG). Entre las pacientes que recibieron Trastuzumab y Paclitaxel,

la respuesta global (RG) fue de 38 % en comparación con 16 % en aquellas tratadas con Paclitaxel solamente. El aumento de la supervivencia mediana fue del 45 % para las pacientes con expresión de HER-2neu 3 + (20 a 29 meses). Esos resultados fueron confirmados por un estudio aleatorizado de fase II (n=186), que comparó Docetaxel, 100 mg / m² IV cada 3 semanas, aisladamente, versus Docetaxel —en la misma dosis— con trastuzumab por un año. El estudio mostro también aumentó de la RG para el brazo de trastuzumab, tiempo libre de progresión, duración de respuesta y SG. Es importante enfatizar que solamente las pacientes con tumores positivos para HER-2 por hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) se beneficiaron del tratamiento con trastuzumab, en la enfermedad metastásica solamente el 24 % de los tumores positivos para HER-2 2 + son positivos por FISH mientras el 89 % de los tumores positivos para HER-2 3 + son positivos por FISH. Por lo tanto, las pacientes con tumores HER-2 3 pueden recibir tratamiento con trastuzumab si confirmaron por FISH, mientras que las pacientes con tumores HER-2 2 necesitan obligatoriamente de FISH para confirmación. La función de la adición de un agente basado en platino a un taxano, en combinación con trastuzumab, fue evaluado en dos estudios aleatorizados, uno conteniendo Paclitaxel y otro con Docetaxel. El estudio con Paclitaxel comparo trastuzumab y Paclitaxel versus trastuzumab, Paclitaxel y Carboplatino AUC de 6 y mostró que la adición de Carboplatino aumentó la tasa de RG y condujo a un aumento significativo del tiempo libre de progresión. En pacientes con HER-2 3 + la tasa de RG con y sin Carboplatino fueron de 57 versus 36 % y el tiempo libre de progresión fue de 13,8 versus 7,6 meses. En ese subgrupo, también hubo un aumento de la SG de más de 10 meses. Aunque la incidencia de neutropenia y trombocitopenia fue mayor en el grupo tratado con Carboplatino, la ocurrencia de neutropenia febril fue la de Paclitaxel y trastuzumab, el otro estudio que comparo Docetaxel de Paclitaxel 100 mg/m² asociado a trastuzumab versus docetaxel 75 mg/m², en combinación con Carboplatino AUC 6, no mostró diferencia. Entretanto la dosis de Docetaxel fueron diferentes los taxanos, un pequeño estudio aleatorizado de fase II conducido por el North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) recomendó que administrados semanalmente es mas activa y mejor tolerada que la misma combinación administrada cada 3 semanas, con RG de 81 Versus 65 % mediana del tiempo libre de progresión de 13,8 versus 9,9 meses.

Además, dos estudios aleatorizados mostraron que el Paclitaxel semanal es más activo que el Paclitaxel administrado cada 3 semanas y por lo tanto, se recomienda el modo de administración semanal. Cabe destacar que lo mismo no se aplica al Docetaxel, el cual mostró eficacia un poco mayor cuando fue usado cada 3 semanas en vez de semanalmente la respuesta al

trastuzumab como agente único es de 35 y 15 % en paciente sin y con QT previa, respectivamente. Después de 16 semanas de administración semanal, el trastuzumab puede dosificarse cada 3 semanas, pues los niveles séricos se mantienen en el grupo terapéutico.

Tratamiento de Segunda o Tercera Línea

La justificación para el tratamiento del bloqueo del receptor HER-2 en la segunda línea, después de la progresión con el esquema conteniendo Trastuzumab, se basa en dos estudios aleatorizados de fase III. Uno de ellos evaluó la eficacia de Lapatinib, una molécula que inhibe el HER-1 (EGFR) y el HER-2 en pacientes refractarias tanto al Trastuzumab como a la QT incluyendo antraclinas y taxanos. Las pacientes fueron aleatorizadas para Capecitabina con o sin Lapatinib. El brazo de la combinación mostró un aumento significativo del tiempo libre de progresión. Ese condujo a la aprobación del Lapatinib en combinación con Capecitabina después de la progresión con trastuzumab y QT. Entretanto, ese estudio mostró una falla importante; la ausencia de un tercer brazo que incluya Capecitabina y mantenga el bloqueo del HER-2 con trastuzumab. Un análisis reciente presentado en la ECCO 2009 recomienda que la introducción más precoz del Lapatinib pueda mostrar un impacto significativo en la SG. El subgrupo de pacientes tratadas con hasta 2 esquemas quimioterapéuticos antes del inicio del Lapatinib presentó un aumento significativo en la SG de 95 % comparado con la ausencia de beneficio en la SG cuando la medicación fue introducida después de 3 o más ciclos. Esos datos, entretanto, merecen cautela en la interpretación por tratarse de un análisis del subgrupo y del número muy pequeño de pacientes en el subgrupo con hasta dos tratamientos. Diarrea, *rash* y síndrome mano-pie fueron los efectos colaterales más importantes de la combinación.

El otro estudio, conducido por un grupo alemán, evaluó el mantenimiento de trastuzumab en combinación con Capecitabina vs Capecitabina aislada en pacientes con HER-2 positivo después de la progresión en la primera línea con esquema conteniendo trastuzumab. En total, 156 pacientes fueron evaluadas y la mayoría mostró progresión con trastuzumab y taxanos en la primera línea. Con un seguimiento mediano de 15,6 meses se observó un aumento tanto en la tasa de respuesta con Capecitabina y trastuzumab como en el tiempo libre de progresión, aunque no hubo diferencia estadística en la SG. En conjunto, esos dos estudios de fase III dan soporte al mantenimiento del bloque del HER-2 con Lapatinib o trastuzumab en la segunda línea de tratamiento en pacientes que presentaron progresión de la enfermedad en la primera línea con esquemas conteniendo trastuzumab. El Lapatinib

como agente único mostró una modesta actividad antitumoral en el sistema nervioso central en pacientes previamente irradiadas y tratadas con trastuzumab. En dos estudios de fase II, La tasa de respuesta objetiva fue de 6 % en 241 pacientes y de 2,6 % en 39 pacientes, respectivamente. En un protocolo de extensión aquellas pacientes que progresaron con Lapatinib como agente aislado recibieron la adición de Capecitabina. De las 40 pacientes tratadas, 20 % presentaron respuestas en metástasis cerebrales. Por lo tanto, esa combinación representa una opción a ser considerada para pacientes con metástasis cerebrales que progresaron con RT total de cerebro total y trastuzumab sobre la interacción de anticonvulsivos y esteroides con Lapatinib. Aunque no existan datos sobre si es o no beneficioso mantener el bloqueo del HER-2 después de la segunda línea, recomendamos, en ese contexto, su mantenimiento con trastuzumab. En estudio de fase II, el trastuzumab se mostró activo cuando fue combinado con varios agentes en la segunda o tercera línea, por ejemplo, en dos estudios de fase II conducidos en pacientes extensamente pretratadas con esquemas conteniendo trastuzumab, la combinación de gemcitabina y trastuzumab mostró una respuesta parcial en 19 y 32 % de ellas; sin embargo, la combinación de cisplatino + gemcitabina cada 3 semanas y trastuzumab mostró respuesta de 40 % entre 20 pacientes tratadas, otra estrategia que fue evaluada en aquellas pacientes que mostraron progresión con antraclinas, taxanos y trastuzumab fue la combinación con Lapatinib con trastuzumab. Los datos de supervivencia fueron actualizados en el congreso de Mama de San Antonio de 2009 mostraron un aumento de la SG de 9,5 para 14 meses, IC de 95 % aunque la combinación de Lapatinib con trastuzumab represente una opción adicional a considerar en pacientes refractarias a varias líneas de tratamiento basado en trastuzumab, la ausencia de un brazo que mantenga la terapia con trastuzumab en combinación con otros agentes citotóxicos debilita, en parte el valor del estudio.

Factores que influyen en la selección del tratamiento

Estado funcional.

Tiempo libre de progresión de enfermedad.

Áreas anatómicas de las metástasis (ósea, visceral, partes blandas y SNC).

Esquemas de tratamientos administrados anteriormente.

Edad de la paciente.

Estados de Receptores Hormonales.

Estado del Her2neu.

Enfermedades co-morbilidades existentes.

Combinación de quimioterapia:

VINORELBINE-GEMCITABINA:

Vinorelbine: 25 mg/m²SC IV día 1 y 8

Gemcitabina: 1.000/m²SC IV día 1 y 8

Cada 21 días por 6 ciclos

Seguido de factores estimulantes de colonias

GEMCITABINA-PACLITAXEL:

Gemcitabina: 1.250 mg/m²SC IV día 1 y 8

Paclitaxel: 175 mg/m²SC IV día 1

Cada 21 días por 6 ciclos

DOCETAXEL-VINORELBINE:

Docetaxel: 75 mg/m²SC IV día 1

Vinorelbine: 30 mg/m²SC IV día 1

Cada 21 días por 6 ciclos

DOCETAXEL-CAPECITABINE

Docetaxel: 75 mg/m²SC IV día 1

Capecitabina: 2.500 mg/m²SC VO días 1 al 14 en dos tomas

Cada 21 días por 6-8 ciclos

TAXOL-CARBOPLATINO-TRASTUZUMAB:

Taxol: 175 mg/m²SC IV día 2

Carboplatino: AUC 6 IV día 2

Trastuzumab: 8 mg/Kp IV día 1, luego continuar con trastuzumab: 6 mg/
Kp IV día 1

Cada 21 días por 6 ciclos

DOCETAXEL-TRASTUZUMAB:

Docetaxel: 100 mg/m²SC IV día 1

Trastuzumab: 8 mg/Kp IV día 1, luego continuar con trastuzumab: 6 mg/
Kp IV día 1

Cada 21 días por 6 ciclos

PACLITAXEL-TRASTUZUMAB:

Paclitaxel: 175 mg/m²SC IV día 1

Trastuzumab: 8 mg/Kp IV día 1, luego continuar con trastuzumab: 6 mg/
Kp IV día 1. O

Cada 21 días por 6 ciclos

Paclitaxel: 90 mg/m²SC IV día 1, 8 y 15

Trastuzumab: 4 mg/Kp IV día 1, continuar con trastuzumab: 2 mg/Kp IV día 1 semanal

Cada 28 días por 6 ciclos

GEMZAR-TRASTUZUMAB:

Gemzar: 1.200 mg/m²SC IV días 1 y 8 cada 21 días.

Trastuzumab: 8 mg/Kp IV día 1, luego continuar con Trastuzumab: 6 mg/Kp IV día 1. O

Cada 21 días por 6 ciclos.

CAPECITABINE-LAPATINIB

Capecitabina: 1650 mg/m²SC VO días 1 al 14

Lapatinib: 1.250 mg VO día 1 al 21

IXABEPILONA-CAPECITABINA

Ixabepilona: 40 mg/m²SC IV Día 1

Capecitabina: 2.500 mg/m² SCVO días 1 al 14

Cada 21 días hasta progresión o toxicidad

Monoterapia:

DOCETAXEL:

Docetaxel: 100 mg/m²SC IV día 1, cada 21 días por 6 ciclos

PACLITAXEL:

Paclitaxel: 175 mg/m²SC IV día 1, cada 21 días por 6 ciclos

CAPECITABINA:

Capecitabina: 2.500 mg/m²SC VO días 1 al 14 cada 21 días por 6-8 ciclos

NAVELBINE:

Navelbine: 30 mg/m²SC IV día 1, 8, 15 cada 28 días, hasta progresión o toxicidad

GEMCITABINA:

Gemcitabina: 1.250 mg/m²SC IV días 1, 8 y 15, cada 28 días, hasta progresión

DOXORRUBICINA LIPOSOMAL:

Doxorrubicina: 50 mg/m² SC IV día 1, cada 28 días por 6 ciclos

TRASTUZUMAB:

- 4 mg/Kp IV día 1, luego continuar con 2 mg/Kp IV día 1, 8 y 15, cada 21 días, hasta progresión o toxicidad
- 8 mg/Kg IV día 1, luego continuar con 6 mg/Kp IV día 1, 8 y 15, cada 21 días, hasta progresión o toxicidad

Tratamiento de cáncer de mama metastásica ósea

BIFOSFONATOS:

Ácido Zoledrónico (Zometa) 4 mg IV día 1, cada 28 días por 24 ciclos

Ácido Ibandrónico (Bondronat) 6 mg cada 28 días por 24 ciclos

Pamidronato: 90 mg IV, cada 28 días por 24 ciclos

Suplemento de calcio 1.200-1.500 mg VO

Vitamina D3. 400-800 IU VO

FLUOROURACILO-EPIRRUBICINA-CICLOFOSFAMIDA (CEF)

Fluorouracilo: 500 mg/m² SC IV (día 1)

Epirrubicina: 100 mg/m² SC IV (día 1)

Ciclofosfamida: 500 mg/m² SC IV (día 1)

Cada 21 días por 6 ciclos

DOCETAXEL-CICLOFOSFAMIDA

Docetaxel: 75 mg/m² SC IV (día 1)

Ciclofosfamida: 500 mg/m² SC IV (día 1)

Cada 21 días por 6 ciclos

HER2neu negativo riesgo alto

DOCETAXEL-DOXORRUBICINA-CICLOFOSFAMIDA (TAC)

Docetaxel: 75 mg/m² SC IV (día 1)

Doxorrubicina: 50 mg/m² SC IV (día 1)

Ciclofosfamida: 500 mg/m² SC IV (día 1)

Cada 21 días por 6 ciclos, seguido de factores estimulante de colonias a partir del día 2 hasta el día 6. Y Profilaxis de infecciones con Ciprofloxacina oral 500 mg cada 12 horas por 10 días, durante cada ciclo de tratamiento

Dosis densa:

DOXORRUBICINA-CICLOFOSFAMIDA seguido de Paclitaxel secuencial

Doxorrubicina: 60 mg/m² SC IV (día 1)

Ciclofosfamida: 600 mg/m² SC IV (día 1)

Cada 14 días por 4 ciclos, con factor estimulante de colonias de granulocitos días 2 al 10. Seguido de Paclitaxel

PACLITAXEL

Paclitaxel: 175 mg/m² IV (día 1)

Cada 14 días por 4 ciclos, seguido de factores estimulantes de colonias granulocitos (días 2 al 10)

DOXORRUBICINA-CICLOFOSFAMIDA seguido de Paclitaxel semanal por 12

Doxorrubicina: 60 mg/m² SC IV (día 1)

Ciclofosfamida: 600 mg/m² SC IV (día 1)

Cada 21 días por 4 ciclos. Seguido de Paclitaxel

Paclitaxel: 80 mg/m² SC IV (día 1)

Cada 7 días por 12 semanas

FLUOROURACILO-EPIRRUBICINA-CICLOFOSFAMIDA (CEF)

Fluorouracilo: 500 mg/m² SC IV (día 1)

Epirubicina: 100 mg/m² SC IV (día 1)

Ciclofosfamida: 500 mg/m² SC IV (día 1)

Cada 21 días por 6 ciclos

FLUOROURACILO-EPIRRUBICINA-CICLOFOSFAMIDA (CEF)

Fluorouracilo: 500 mg/m² SC IV (día 1)

Epirubicina: 100 mg/m² SC IV (día 1)

Ciclofosfamida: 500 mg/m² SC IV (día 1)

Cada 21 días por 6 ciclos

DOXORRUBICINA-CICLOFOSFAMIDA seguido de Paclitaxel

Doxorrubicina: 60 mg/m² SC IV (día 1)

Ciclofosfamida: 600 mg/m² SC IV (día 1)

Cada 21 días por 4 ciclos, seguido de:

Paclitaxel: 175 mg/m² SC IV (día 1)

Cada 21 días por 4 ciclos

DOXORRUBICINA-CICLOFOSFAMIDA seguido de Paclitaxel secuencial

Doxorrubicina: 60 mg/m² SC IV (día 1)

Ciclofosfamida: 600 mg/m² SC IV (día 1)

Cada 21 días por 4 ciclos. Seguimiento de Paclitaxel

Paclitaxel: 175 mg/m² SC IV (día 1)

Cada 21 días por 4 semanas

Paciente con HER2neu Positivo y Riesgo Intermedio-Alto

Se asocia a esquemas anteriores Trastuzumab, bien sea combinado o secuencial.

Trastuzumab: 8 mg/Kg IV (día 1), luego continuar con 2 mg/Kg IV (día 1), semanal hasta culminar quimioterapia, cuando el tratamiento sea semanal. Luego continuar con dosis de trastuzumab cada 21 días, hasta completar 1 año.

Bibliografía

1. Albain KS, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2004 July; 22(14S): p. 510.
2. Kornek G, et al. Treatment of Advanced Breast Cancer with Vinorelbine and Docetaxel With or Without Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: p. 621-627.
3. O'Shaughnessy J, et al. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: p. 2812-2823.
4. Robert N, et al. Randomized Phase III Study of Trastuzumab, Paclitaxel, and Carboplatin Compared With Trastuzumab and Paclitaxel in Women With HER-2-Overexpressing Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2006; 24: p. 2786-2792.
5. Vogel C, Tan-Chiu E. Trastuzumab Plus Chemotherapy: Convincing Survival Benefit or Not? *J. Clin Oncol.* 2005; 23: p. 4247- 4250.

6. Cameron D, et a. What Are the Current Standards of Care and Recent Developments in the Management of Breast Cancer? *Oncology*. 2006; 1.
7. Slamon DJ, et a. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Eng J Med*. 2001; 344: p. 783-792.
8. Geyer CE, et a. Lapatinib plus Capecitabine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. *New Engl. J. Med*. 2006; 355: p. 2733-2743.
9. Gelmon K, et a. The Role of Capecitabine in First-Line Treatment for Patients with Metastatic Breast Cancer. *Oncology*. 2006; 1: p. 42-51.
10. Wolff A, et a. HER2- Targeted Therapy: Why Bother Testing. 2008..
11. Chan S, et a. J. Prospective Randomized Trial of Docetaxel Versus Doxorubicin in Patients With Metastatic Breast Cancer. *Clin. Oncol*. 1999; 19: p. 1413-1424.
12. Smith RE. Randomized Trial of 3-Hour Versus 24-Hour Infusion of High-Dose Paclitaxel in Patients With Metastatic or Locally Advanced Breast Cancer: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-26. *J. Clin Oncol*. 1999; 17: p. 3403-3411.

CAPÍTULO XXXVI
CARCINOMA INFLAMATORIO DE LA MAMA

JUAN C. RODRÍGUEZ AGOSTINI

Resumen

El carcinoma inflamatorio es un subtipo diferente y agresivo del carcinoma localmente avanzado de la mama y debe ser manejado como tal. Representa entre el 1 % al 5 % de todos los nuevos cánceres diagnosticados. Históricamente se ha considerado una enfermedad fatal con menos del 5 % de los pacientes con sobrevida mayor a los 5 años. Su presentación clínica incluye el inicio rápido de eritema difuso, edema, induración de la mama y dolor. Aunque la invasión de los linfáticos dérmicos es un hallazgo patognomónico del carcinoma inflamatorio de la mama (CIM), no es necesario para establecer el diagnóstico. No se han identificado los factores de riesgo para CIM y existen estudios en desarrollo para tratar de aclarar su etiología y los factores de riesgo. Su manejo debe ser multidisciplinario y es crucial la identificación de nuevos blancos o dianas terapéuticas que regulen el fenotipo agresivo del CIM. Con el abordaje multidisciplinario se han mejorado las tasas de sobrevida a los 5 años hasta más de 40 %. Conceptos emergentes en las áreas de la biología de las células madre y del cáncer revolucionarán nuestro entendimiento de las bases moleculares del CIM y a su vez nos proveerá oportunidades de descubrir nuevos blancos moleculares en el CIM.

Introducción

El carcinoma inflamatorio de la mama (CIM) es una entidad clínico-patológica caracterizada por una progresión rápida, con compromiso de la piel y un comportamiento agresivo desde el inicio, con desarrollo de metástasis locales y a distancia, una edad de inicio más temprana y una sobrevida global menor, comparado con otros cánceres de la mama. Constituye una variante rara y altamente agresiva del cáncer infiltrante, localmente avanzado de la glándula mamaria, llegando a representar hasta un 2,5 % de todos los casos de cáncer de mama.

Históricamente se considera que fue Charles Bell en el año 1814 quien describió que “la presencia de una coloración púrpura de la piel sobre el tumor, acompañada de dolor punzante, constituye un inicio desfavorable”. El término “carcinoma inflamatorio de la mama” fue utilizado por primera vez por Lee y Tannenbaum en 1924, quienes describieron que “a medida que progresa la enfermedad, la piel se torna rojo oscuro y a la palpación está dura e infiltrada”. En la actualidad, la definición más aceptada es la del American Joint Committee on Cancer (AJCC), que establece que “el carcinoma inflamatorio es una entidad clínico patológica caracterizada por eritema difuso y edema (“piel de naranja”) de la mama, a menudo sin una masa subyacente. Estos hallazgos clínicos deben ocupar la mayor parte de la mama. Es importante recordar que el diagnóstico del carcinoma inflamatorio es principalmente clínico. El compromiso de los linfáticos dérmicos, por sí solo, no es indicativo de un carcinoma inflamatorio en ausencia de los hallazgos clínicos.

Debido a lo infrecuente de su presentación, los clínicos están menos familiarizados con el CIM que con otros tipos más comunes de carcinoma de la mama no inflamatorios (CMNI) y es a menudo confundido con una mastitis o una dermatitis generalizada.

Especialmente antes de la introducción de la quimioterapia sistémica, los intentos de controlar el CIM tanto con cirugía, como con cirugía combinada con radioterapia, producían una sobrevida promedio menor a 15 meses y las tasas de recurrencia local eran tan altas como del 50 % (1). Aunque el tratamiento multimodal ha incrementado la sobrevida (SV), aún está alrededor del 35 %-40 %, y es mucho menor que para otros tipos de cáncer de la mama. Su manejo debe involucrar la coordinación cuidadosa de múltiples modalidades de tratamiento, incluyendo la quimioterapia sistémica, la cirugía y la radioterapia.

En el presente capítulo se revisa la presentación clínica única del CIM, sus aspectos patológicos, epidemiológicos, imagenológicos y su biología, así como los detalles relacionados con el manejo multidisciplinario de esta enfermedad.

Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer inflamatorio de la mama es una entidad rara, llegando a representar entre el 1 % al 5 % de todas las pacientes con cáncer de mama (2) (3).

Es la forma más agresiva y letal del carcinoma infiltrante de la glándula mamaria, llegando a tener una sobrevida promedio de menos de 4 años, a pesar de las opciones de tratamiento multimodal (4). De acuerdo a los registros del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) del Instituto Nacional del Cáncer, en los Estados Unidos, la incidencia de cáncer de mama disminuyó significativamente para el año 2003 y se ha mantenido en niveles bajos desde entonces (5) (6). La Sociedad Americana del Cáncer estimó que se diagnosticarían para el año 2010, 209.060 nuevos casos de cáncer de mama y más de 40.230 muertes por la enfermedad (7). Debido a que se estima que el carcinoma inflamatorio de la mama representa aproximadamente un 2,5 % de todos los casos de cáncer de mama en los Estados Unidos, se pueden esperar aproximadamente unos 5.000 nuevos casos cada año. Sin embargo, es difícil determinar la tendencia de las tasas de incidencia específicas para el CIM debido a las diferentes definiciones utilizadas para el diagnóstico.

Se han estudiado varias de las características epidemiológicas del CIM y los factores de riesgo con una asociación más fuerte incluyen, una evidente mayor incidencia en la raza afroamericana, un índice de masa corporal (IMC) elevado, y una edad más temprana de presentación.

Las mujeres afroamericanas tuvieron una incidencia de CIM por lo menos 50 % mayor que en las mujeres de raza blanca, con una edad menor al momento del diagnóstico, y con menores tasas de sobrevida (8) (9). La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 58,8 años, la cual es significativamente menor cuando se compara con los tumores que no son T4 (61,7 años; $P < 0.0001$) y con el carcinoma localmente avanzado no inflamatorio (66,2 años; $P < 0.001$).

El CIM demuestra un patrón geográfico prominente. Los países del norte de África reportaron un porcentaje mayor de casos de CIM que otras regiones, estando la mayoría de los casos estudiados y documentados en Túnez (10).

El MD Anderson Cancer Center, de la Universidad de Texas, estableció un registro multimodal de CIM en abril de 2007, con el intento de establecer los factores de riesgo definidos y los factores pronósticos a través de la recolección prospectiva de los datos epidemiológicos, clínicos e imagenológicos de las pacientes con CIM (11). Para diciembre de 2009, se habían incluido en el registro aproximadamente 85 pacientes. La edad promedio de las pacientes registradas fue de 55 años, lo cual demuestra una menor edad

de presentación para el CIM. Más de la mitad presentó tumores con receptores estrogénicos negativos; aproximadamente 33 % de esas pacientes se presentaron con tumores triple negativos.

Existe también una creciente evidencia en la literatura de que un elevado índice de masa corporal puede estar asociado positivamente con el diagnóstico de CIM, con una mayor frecuencia que en el cáncer no inflamatorio. Se observó que un 50% de las pacientes registradas en el MD Anderson Cancer Center tiene un IMC de 30 o mayor, lo cual las categoriza como obesas. Más de dos tercios de las pacientes en el registro eran postmenopáusicas al momento del diagnóstico (12).

Los estudios epidemiológicos grandes no han reportado una verdadera asociación familiar para el CIM, ni los estudios prospectivos han evaluado adecuadamente esta posible característica. Sin embargo, un estudio de casos y controles de mujeres paquistaníes sugirió que una historia familiar de cáncer de mama fue más prominente en los casos de CIM que en los casos de cáncer no inflamatorio (13). Se ha reportado un número muy bajo de casos de CIM en hombres, desde 1953 (14).

Un estudio realizado en Túnez reportó que la residencia en un área rural estuvo relacionada con una rápida progresión de cáncer de mama, tanto en mujeres pre y postmenopáusicas; 14 de 15 pacientes premenopáusicas con CIM tuvieron una edad temprana del primer embarazo a término, 18 años o menos (15).

Algunos otros factores de riesgo han demostrado algún indicio de estar asociados con el diagnóstico del CIM, pero se requieren de estudios adicionales.

Diagnóstico clínico y patológico del CIM

Debido a la rápida progresión del CIM, el diagnóstico preciso adquiere una importancia crítica, ya que el tratamiento multimodal agresivo puede mejorar el pronóstico cuando se inicia en forma temprana. Por lo tanto, no sería apropiado confundir el CIM con un proceso infeccioso, aplicando tratamientos errados con antibióticos durante períodos extendidos, antes de realizar un diagnóstico correcto.

Por definición, el CIM se presenta en la forma de una mastitis aguda, con un inicio abrupto. Los expertos concuerdan en el hecho de que deben estar

presentes los síntomas inflamatorios durante no más de 6 meses para concluir un diagnóstico de CIM (16), pero a menudo la duración de los síntomas es mucho más corta, de hasta unas pocas semanas. Uno de los cambios más frecuentemente descritos asociados con el CIM es el eritema, donde la piel suprayacente de la mama demuestra una coloración rosada o un moteado rosado. Por definición, el eritema debe involucrar por lo menos un tercio de la mama (17). El eritema puede estar asociado con una sensación de calor en la mama afectada y un incremento en su tamaño secundario al edema. El edema está asociado con unos folículos pilosos abiertos, produciendo la característica apariencia de “piel de naranja” de la piel (ver figura 1) (18) (19). La progresión rápida, asociada al eritema difuso de más de un tercio de la piel de la mama, diferencia el CIM de los CMLA con compromiso de la piel. En los casos más avanzados y agresivos, el color de la piel puede mostrar cambios dramáticos del rosáceo al rojo oscuro o púrpura en pocos días y puede expandirse de manera difusa para ocupar toda la mama.



Figura 1. Signos clínicos del Carcinoma Inflamatorio de la mama. Presencia de edema y “piel de naranja”, asociado a eritema de la piel.

El carcinoma inflamatorio puede o no asociarse a un tumor palpable, siendo la presentación más característica la ausencia de un tumor palpable en el examen clínico, pero predominan los cambios a nivel de la piel. Estos cambios que simulan los signos de un proceso inflamatorio, se piensa que se deben a una invasión de los linfáticos dérmicos por émbolos tumorales, más que a la infiltración por células inflamatorias.

El curso agresivo del CIM, en conjunto con los datos relacionados con sus características moleculares y epidemiológicas particulares, soportan la hipótesis de que el CIM es, de hecho, una entidad biológica diferente, más que un subtipo del espectro del cáncer de mama localmente avanzado (CMLA). Se pueden distinguir dos variedades clínicas diferentes del carcinoma inflamatorio de la mama, comúnmente citadas en la literatura. El término “CIM primario” es utilizado para describir el desarrollo *de novo* del CIM en una mama previamente normal. En contraste, el



Figura 2. Carcinoma Inflamatorio asociado a la presencia de nódulos cutáneos (“satelitos”).

“CIM secundario” describe el desarrollo de cambios inflamatorios a nivel de la piel, que simulan un CIM, tanto en una mama que ya ha presentado un cáncer o en la pared torácica luego de una mastectomía por un carcinoma no inflamatorio de la mama.

El diagnóstico clínico combina la observación de la apariencia al examen físico de la mama afectada, una historia clínica detallada, y los hallazgos patológicos de la biopsia de piel y/o la biopsia con aguja gruesa para confirmar el diagnóstico del carcinoma.

El bloqueo de los canales linfáticos puede producir la aparición de pápulas o resaltos de la piel de la mama y pueden estar acompañados de una induración generalizada de la mama. Puede presentarse adicionalmente con nódulos satélites (ver figura 2).

El CIM primario puede presentarse de manera bilateral. De manera típica, el CIM bilateral sincrónico está asociado con un edema mínimo de la piel y un eritema predominante, con cambios cutáneos que pueden progresar de manera rápida a la formación de nódulos y ulceración (18).

Es importante destacar que existen variaciones en su forma de presentación. En las mujeres afroamericanas, por ejemplo, el incremento del tamaño de la mama asociado a “piel de naranja”, ocurre con un mínimo enrojecimiento de la piel o en ocasiones sin un eritema detectable, contribuyendo, de esta manera, a una mayor dificultad y retraso del diagnóstico clínico.

Historia clínica. El CIM se caracteriza frecuentemente por un inicio muy rápido de los signos y síntomas. Debido a que existe la posibilidad de confundir un CIM con un proceso infeccioso bacteriano benigno, como una mastitis, es importante notar que el CIM no es un proceso inflamatorio verdadero y no está asociado generalmente a síntomas tales como fiebre, dolor localizado o leucocitosis.

Una historia clínica cuidadosa contribuye de manera típica a obtener información importante que nos permita distinguir los signos clínicos del CIM, particularmente el inicio agudo de aumento de tamaño de la mama y sensación de peso (17).

En el examen físico no se logra definir una masa en la mayoría de las pacientes con CIM. Debido a que el CIM es relativamente raro, algunos médicos pudieran interpretar la ausencia de un tumor palpable como excluyente para el diagnóstico de un cáncer de mama. Del 55 % al 85 % de los pacientes se presentan con metástasis a los ganglios axilares, que pueden ser palpables y fijos, o a los ganglios supraclaviculares (17). En la séptima edición de las guías de estadiaje de la American Committee on Cancer (AJCC) para el cáncer de mama, el CIM es clasificado como estadio IIIB, IIIC o inclusive IV, dependiendo del estado ganglionar y la evidencia de metástasis a distancia (20). Puede haber compromiso del pezón con aplanamiento, retracción y descamación.

Diagnóstico diferencial

Existen pocas condiciones que se incluyen en el diagnóstico diferencial del CIM, y estas pueden ser excluidas sobre la base de una historia clínica precisa y la biopsia. Debido a que el CIM combina la presentación clínica de un cáncer de mama con signos de un proceso inflamatorio locoregional, debe ser diferenciado de varias formas de mastitis no cancerosas (21). Las infecciones bacterianas, incluyendo la mastitis y el absceso, son una causa frecuente de diagnósticos errados (ver figura 3). Sin embargo, estas infecciones son raras en mujeres que no están lactando. Las mastitis agudas



Figura 3. Diagnóstico diferencial del Carcinoma Inflamatorio de la mama: mastitis granulomatosa.

generalmente son producidas por bacterias piógenas, especialmente *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus*. También debe diferenciarse el CIM de otras formas de mastitis crónica, entre las que se incluyen causas infecciosas: mastitis tuberculosa, mastitis granulomatosa netrofílica quística y causas no infecciosas como la mastitis de células plasmáticas, mastitis granulomatosa idiopática y mastitis autoinmune, como la mastopatía diabética (21).

La dermatitis posterior a radioterapia, otra causa de eritema de la mama, se delimita de manera marcada, mientras que el eritema característico del CIM muestra una distribución difusa. La insuficiencia cardíaca congestiva es una causa rara de edema unilateral de la mama, el cual debería resolverse cuando se trata adecuadamente la condición subyacente. El linfoma primario de la mama, principalmente de tipo no-Hodgkin, es una condición extremadamente rara que puede simular un CIM, y que debe ser excluido sobre las bases de los hallazgos histopatológicos.

Otros tumores que pueden ser confundidos con un CIM incluyen las neoplasias infiltrantes poco diferenciadas con invasión linfovascular extensa de la mama y la piel suprayacente y con manifestaciones clínicas características del CIM. Tales condiciones incluyen la leucemia aguda, el melanoma maligno, el angiosarcoma y los carcinomas metastásicos poco diferenciados de otros órganos (22) (23) (24).

Características patológicas del CIM

El carcinoma inflamatorio no es un subtipo histológico específico del carcinoma mamario. El hallazgo patognomónico que distingue al CIM de los otros CMLA más comúnmente encontrados, es la presencia de numerosos émbolos tumorales en la dermis papilar y reticular de la piel suprayacente de la mama (ver figura 4) (25) (26).

Aunque en el CIM pueden observarse manifestaciones clínicas de un proceso inflamatorio agudo —rubor, calor local, dolor y edema o tumor—

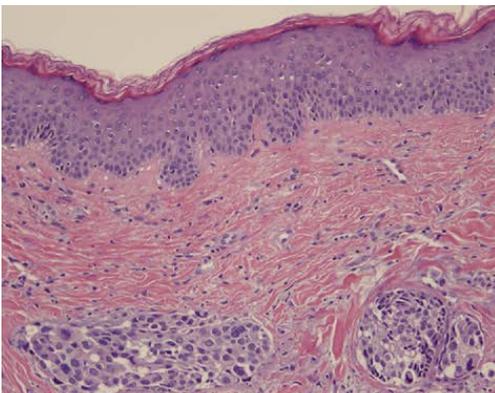


Figura 4. Invasión de los linfáticos dérmicos en un paciente con signos clínicos de CIM.

solo dos de estos tienen correlación patológica: los capilares dilatados pueden reflejar el rubor, pero no siempre pueden observarse, ya que la hiperemia activa es un cambio funcional, que puede desaparecer “ex vivo”. Los capilares dilatados que usualmente se observan en biopsias de un CIM son de tipo linfático generalmente, y pudieran ser evidenciados histológicamente con el empleo de marcadores específicos para

el endotelio linfático, como el D2-40, la podoplanina y LYVE-1 y pueden contener émbolos tumorales (21).

Las células que componen los émbolos tienen usualmente un grado nuclear elevado y un fenotipo ductal. También se aprecia dilatación linfática dérmica generalizada. Aunque pueden encontrarse émbolos tumorales linfovasculares en pacientes con carcinoma localmente avanzado de tipo no inflamatorio, los émbolos en los pacientes con CIM son generalmente más numerosos y a menudo de mayor tamaño. No existe, sin embargo, una relación directa entre el número de émbolos tumorales linfáticos o la extensión de la distensión vascular, y las manifestaciones cutáneas en las pacientes con CIM (27). En contraste, la infiltración por leucocitos neutrófilos, un hallazgo histológico clásico de los procesos inflamatorios agudos, está ausente en el CIM (21).

Aunque la presencia de los émbolos tumorales en los espacios linfovasculares de la dermis es uno de los hallazgos patológicos más consistentes en el CIM, estos no pudieran ser demostrables en la biopsia de piel de todas las pacientes. A pesar de un muestreo adecuado de la piel, los émbolos tumorales dérmicos solo pueden identificarse en 75 % de las pacientes con manifestaciones clínicas de CIM (25) (28). Por lo tanto, se puede concluir que mientras la presencia de émbolos tumorales linfovasculares dérmicos es útil en la confirmación del diagnóstico clínico del CIM, su ausencia no excluye el diagnóstico, en aquellas pacientes que tienen hallazgos clínicos característicos a nivel de la piel y se demuestra la presencia de un carcinoma infiltrante en la mama subyacente (25) (27) (29) (30) (31).

Puede observarse una infiltración linfoplasmocitaria, leve a moderada, alrededor de los espacios linfovasculares que contienen émbolos tumorales. No existe una correlación entre la extensión de esta infiltración y la severidad y distribución de las manifestaciones cutáneas de la enfermedad (32). Debido al depósito incrementado de colágeno y el edema de la dermis reticular, el espesor de la piel puede medir hasta 8 mm, el cual es sustancialmente mayor que el espesor normal de la piel.

En pacientes con CIM, la mama contiene un carcinoma infiltrante —más frecuentemente de tipo ductal y con grado histológico y nuclear elevado—, que pudiera no conformar una masa palpable (27) (31) (32). El tumor infiltrante no está usualmente asociado con un componente intraductal, y con frecuencia infiltra el estroma de manera difusa, lo cual hace que la medición precisa del tamaño y la extensión del tumor sea difícil en el estudio macroscópico de la pieza (33). El carcinoma infiltrante está usualmente distribuido

en varios focos de tamaño variable, sin involucrar al parénquima adyacente, con émbolos tumorales linfovasculares dispersos, más que con una infiltración continua y uniforme del estroma, por tumor infiltrante.

La evaluación de los márgenes de piel en la pieza operatoria, pudiera con ser útil debido a la posibilidad de encontrar émbolos en la piel macroscópicamente infiltrada, como en la piel más allá de la extensión del tumor infiltrante en la mama. La frecuencia del compromiso ganglionar axilar y supraclavicular en los diferentes estudios oscila entre 60 % y 85 % (34).

En algunos casos, puede ser difícil la distinción entre un carcinoma inflamatorio y un carcinoma localmente avanzado no inflamatorio, debido a la superposición de hallazgos clínicos y patológicos. La extensión directa del tumor infiltrante a la piel suprayacente, en algunas pacientes con CMLA, puede producir un eritema localizado que simula la presentación clínica del CIM (19). En estos casos, sin embargo, la piel no demuestra el edema extenso o los émbolos dérmicos que se observan usualmente en el carcinoma inflamatorio.

Ha sido un tema de debate si la invasión de los linfáticos de la dermis es una condición *sine qua non* para el diagnóstico de CIM. Como se mencionó anteriormente, aunque el hallazgo de émbolos tumorales en los linfáticos dérmicos es frecuente y refuerza el diagnóstico, existe consenso de que esto no es requerido para el diagnóstico cuando existan hallazgos clínicos que lo sugieran.

En resumen pudiera decirse que un cáncer de mama sin los signos característicos de un CIM —rápido inicio del eritema, edema, con o sin “piel de naranja” y/o calor local, con o sin tumor palpable o compromiso de por lo menos un tercio de la mama— ni la presencia de síntomas inflamatorios, sin un carcinoma de mama comprobado, califican por separado para el diagnóstico de un carcinoma inflamatorio, más bien la presencia de ambos; es por ello que el CIM es una entidad clínico-patológica requiere un abordaje multidisciplinario para su diagnóstico.

Diagnóstico imagenológico del CIM

Los estudios por imágenes juegan un papel importante en el diagnóstico de estos tumores. Los objetivos clave en el diagnóstico imagenológico del CIM son: 1) identificar y caracterizar el tumor primario de la mama y facilitar la biopsia dirigida por imágenes para garantizar la evaluación óptima

de biomarcadores, 2) estadiar la enfermedad locorregional, 3) diagnosticar las metástasis a distancia y 4) evaluar la respuesta del tumor a la terapia neoadyuvante.

Las modalidades de imágenes estándar para la evaluación de la mama, tales como la mamografía y el ultrasonido mamario, siguen siendo las herramientas principales para el diagnóstico, estadiaje clínico y monitorización de la respuesta al tratamiento del cáncer de mama, pero otras modalidades tales como la resonancia magnética (RMN) y la tomografía computarizada con emisión de positrones (PET/CT) están siendo utilizadas cada vez con mayor frecuencia.

Aunque la mamografía es el estudio considerado el “gold standard” para la evaluación de la mama, esta ha sido poco exitosa en el CIM. A pesar de que la edad promedio de presentación del CIM es de más de 51 años, más del 90 % de las mujeres con CIM tienen tejido mamario denso, lo cual puede contribuir a la poca observación de los hallazgos del CIM en la mamografía, incluyendo la masa o los nódulos y los cambios en la piel (ver figura 5) (35). Las anomalías observadas en la mamografía en pacientes con CIM incluyen la presencia de una masa, distorsión arquitectural y un engrosamiento global y trabecular de la piel, el cual es inespecífico ya que puede estar asociado a mastitis o CMLA (35) (36) (37). Las calcificaciones, aunque son un hallazgo menos frecuente en el CIM, se observaron en 33 (41 %) de 80 pacientes en una serie reciente y en 47 % de las pacientes en un resumen de nueve estudios publicados (35) (36) (37).

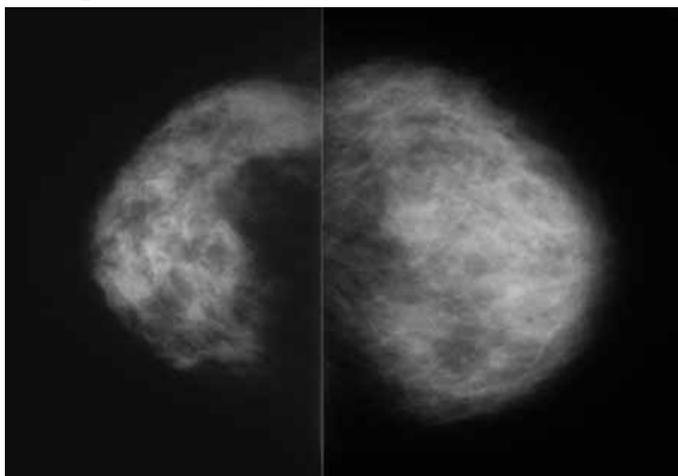


Figura 5. Mamografía bilateral en el carcinoma inflamatorio de la mama. Se evidencia el incremento de tamaño y densidad de la mama derecha (36).

La ultrasonografía es un método de imagen alternativo, rápido y más económico, que ha demostrado ser eficiente en delinear las lesiones focales del parénquima mamario en pacientes con CIM, facilitando el diagnóstico tisular de carcinoma infiltrante (35) (36) (37). En el ultrasonido, el CIM aparece más frecuentemente como un área de infiltración heterogénea del parénquima mamario o como un conglomerado de masas dentro de la mama con edema de la piel y tejido subcutáneo subyacente (ver figura 6) (35) (36). En un reporte reciente, el ultrasonido facilitó la detección del compromiso ganglionar axilar ipsilateral hasta en un 93 % y de los ganglios infraclaviculares, mamarios internos o supraclaviculares hasta en un 50 % de las pacientes con CIM (35). Estos hallazgos permitieron identificar las metástasis ganglionares regionales y modificar la planificación del tratamiento locorreional, basado en el compromiso ganglionar inicial por la enfermedad (38) (39). Además, el ultrasonido es extremadamente útil en la evaluación de la respuesta de los ganglios axilares a la quimioterapia de inducción, teniendo un posible impacto en el momento del tratamiento local.

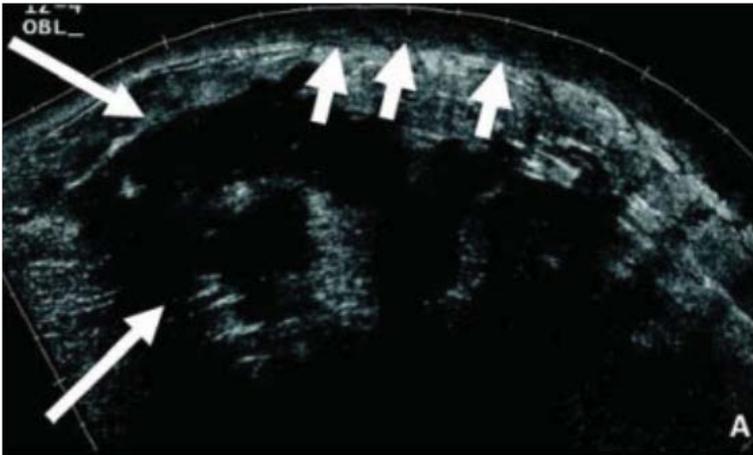


Figura 6. Ultrasonido en el carcinoma inflamatorio de la mama. Se evidencia un conglomerado de masas hipocogénicas, grandes en la mama (flechas largas), con edema de la piel y del tejido celular subcutáneo suprayacente (flechas cortas).

La resonancia magnética de mamas (RMN) dinámica con contraste es una técnica de imagen multiplanar que evalúa la presencia de angiogénesis en los tumores malignos y demuestra la presencia de un cáncer, al producir imágenes características de los patrones de captación del contraste y su cinética. Pudiera tener una sensibilidad mayor que el ultrasonido en el diagnóstico del CIM. Aunque los datos publicados sobre su uso en pacientes con

CIM son limitados, la RMN ha demostrado ser el factor más preciso para la detección de las lesiones mamarias en pacientes con CIM (40). Solo nueve estudios, realizados entre 1997 y 2008, describieron los hallazgos de la RMN en el diagnóstico y estadiaje del CIM, así como su papel en la monitorización de la respuesta al tratamiento. La mayoría de estos estudios fueron de tipo retrospectivo, con muestras pequeñas de entre 15 a 80 pacientes (35) (36) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46). Los hallazgos en la RMN de mamas, más frecuentemente encontrados en el CIM, incluyen el engrosamiento difuso de la piel, asociado a aumento de volumen mamario, edema y una masa mamaria o múltiples nódulos pequeños con captación heterogénea o anormal del contraste a nivel del parénquima (35) (36) (40) (41) (42) (43) (44) (45) (46). Se ha reportado la presencia de una lesión en el parénquima mamario en 41 % a 98 % de los casos en varias series (36) (41) (44). Se asoció con mayor frecuencia una captación asimétrica, sin llegar a conformar una masa, en el CIM que en el cáncer no inflamatorio, un hallazgo que concuerda con el comportamiento clínicamente agresivo e infiltrativo, observado en esta enfermedad y con una tendencia a tener una distribución multifocal y multicéntrica (35) (41).

Otros hallazgos en la RMN que están relacionados predominantemente con el componente inflamatorio del CIM, tales como la dilatación de los ductos linfáticos, el edema de la mama, o el edema de la pared torácica, se observan mejor en la secuencia T2 con supresión de la grasa (44). El patrón edematoso difuso ha sido observado más frecuentemente en el CIM que en el CMLA, mientras que el patrón edematoso peritumoral local ha sido reportado por igual en ambos (41). Se pueden observar anomalías de la piel asociadas; mientras que el espesor normal de la piel sana es de 3 mm o menos en la mamografía y en la RMN, su espesor en pacientes con CIM frecuentemente puede medir hasta 13 mm (47).

La RMN dinámica con contraste ha sido utilizada para monitorizar la respuesta del tumor a la quimioterapia (45) (47) (48) (49) (50). Algunos reportes han demostrado que, en el CMLA, el tamaño del tumor por RMN, luego de la quimioterapia neoadyuvante, se correlaciona mejor con la enfermedad residual actual, que las mediciones realizadas con el examen clínico, la mamografía o el ultrasonido (47) (48) (51) (52). Solo dos estudios publicados han evaluado el papel de la RMN de mamas en la monitorización de la respuesta a la quimioterapia en el CIM, y la muestra en ambos estudios retrospectivos fue pequeña (19 y 24 pacientes) (43) (45).

La tomografía con emisión de positrones (PET/CT) es una técnica de imágenes molecular que es sensible a los cambios funcionales o metabólicos a nivel de los tejidos, los cuales preceden a los cambios anatómicos; por lo que PET con fluorodeoxyglucosa marcada con fluor-18 (F18-FDG PET), tiene el potencial de detectar tejido tumoral viable de manera temprana, a través de su nivel de metabolismo de la glucosa, el cual es mayor que en los tejidos normales adyacentes. La F18-FDG PET está siendo utilizada de manera creciente como una modalidad de imágenes para el estadiaje en mujeres con CMLA (53) (54) (55) y ha demostrado ser útil en la detección del compromiso de los ganglios linfáticos mamarios internos, lo cual es predictivo de recurrencia. Una revisión retrospectiva reciente sobre el papel de la PET/CT en el estadiaje inicial del CIM, reportó resultados preliminares prometedores en el diagnóstico de la enfermedad locorregional y a distancia: 17 % de 41 pacientes demostraron tener metástasis a distancia no sospechadas al momento del estadiaje (56). Debido a que los cambios funcionales preceden los cambios morfológicos en los tumores, buena parte de la investigación se ha centrado en el papel y la eficacia de las técnicas funcionales para la medición de la respuesta al tratamiento (57) (58). Los datos preliminares acerca de la monitorización de la quimioterapia primaria en el CMLA, demuestran que la captación de la FDG se reduce luego del primer ciclo de tratamiento y que esta disminución es un marcador que pudiera ser útil en la predicción de la respuesta al tratamiento, y probablemente se correlacione con el pronóstico global (59) (60) (61). En el CIM, la ausencia de masas medibles identificadas hace que un abordaje funcional sea más promisorio para la evaluación de la respuesta y en el manejo de la terapia.

En la evaluación por imágenes del cáncer de mama, los requerimientos básicos incluyen la capacidad de detectar tumores menores de 1 cm, una práctica que ha sido problemática cuando se utilizan los escáneres de cuerpo entero, los cuales tienen una resolución espacial máxima de aproximadamente 6 mm. Ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA), el dispositivo para mamografía con emisión de positrones (PEM) (Naviscan, San Diego, California) como un escáner de alta resolución, con la fluorodeoxiglucosa (FDG) como agente de contraste. Los estudios preliminares que han utilizado la PEM-FDG reportaron una sensibilidad del 90 %, con la exclusión de 10 de 11 (91 %) casos de carcinoma ductal *in situ* y 33 de 37 (89 %) de cánceres infiltrantes de la mama, incluyendo 5 de 8 (62,5 %) de cánceres infiltrantes de 1 cm o menos (62). Considerando su mayor resolución, la PEM puede tener un papel en la monitorización temprana de la respuesta al tratamiento dirigido del CMLA y del CIM.

Una vez que hemos visualizado una lesión tumoral, debe procederse a realizar la biopsia con aguja gruesa para establecer el diagnóstico histológico del cáncer subyacente y nos permite la caracterización inmunohistoquímica y molecular del tumor.

La citología por punción-aspiración con aguja fina en pequeñas series de pacientes, con el empleo de una técnica “tangencial” para aspirar la dermis superficial edematosa en los cuatro cuadrantes de la mama, ha demostrado la presencia de células malignas, con una precisión diagnóstica mayor inclusive que la biopsia con aguja gruesa (63). Algunos autores, en caso de no evidenciar tumor o masa en el ultrasonido mamario, o si no se demuestra en la biopsia con aguja gruesa la presencia de cáncer, realizan una punción con aguja fina de la dermis y la presión del edema de la piel permite obtener algo de líquido y algunas células para su estudio citológico (21). La demostración, por punción con aguja fina, de malignidad en los ganglios axilares pudiera ser suficiente en el contexto de un CIM, pero se prefiere el diagnóstico cito-histológico de la lesión mamaria.

Las biopsias en sacabocado (“punch” de 2-8 mm de diámetro) son factibles para muestrear la piel que tiene los cambios de coloración más prominente o “piel de naranja” y demostrar la presencia de émbolos tumorales en los linfáticos dérmicos en algunos pacientes.

Conceptos actuales en la biología del cáncer inflamatorio de la mama

Aunque los CIM pueden tener cualquier combinación de receptores de hormonas y oncogenes, más a menudo son clasificados dentro del grupo de cáncer Her2 amplificado de tipo basal. Esta clasificación del CIM, concuerda con los estudios de expresión genética previos, que reportaron que los tumores en el CIM carecen de expresión de receptores de estrógeno y progesterona (ER/PR) y tienen amplificación del oncogen Her2 (64). Otras características del CIM incluyen, una expresión elevada del gen supresor de tumor p53 y una sobreexpresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), los cuales se asocian con un mal pronóstico (65) (66).

Los estudios pioneros sobre el perfil de expresión genética, reportaron que los tumores de CIM negativos para ER, se caracterizan por la sobreexpresión de genes diana para el factor nuclear múltiple kappa beta ($NF\kappa\beta$) (67).

La mayoría de los estudios de CIM han utilizado la línea celular SUM149, la cual fue desarrollada a partir de un tumor primario de CIM (68). Uno de los genes más altamente regulado en el CIM fue el oncogen transformador *Rho C GTPasa* (69) (70) el cual codifica un miembro del ras (Rho) GTPasa, una familia de proteínas involucradas en la reorganización del citoesqueleto durante la invasión, así como la regulación de los factores de crecimiento angiogénico y la producción de citoquinas inflamatorias. La *Rho C GTPasa* estuvo sobreexpresada en el 90 % de los tumores de CIM examinados.

El análisis de microarreglos de la expresión genética en el CIM, demostró una firma molecular diferente en comparación con los carcinomas no inflamatorios, que incluye genes involucrados en la señalización del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), genes de pérdida de unión a IGF, y un incremento en la expresión de genes que pertenecen a la actividad del factor de intercambio Rho guanilnucleótido (67), consistente con las observaciones relacionadas con la ganancia de la *Rho-GTPasa* y la pérdida del WISP3/CCN6 —proteína secretada con funciones supresoras de tumor, que es miembro de la familia de proteínas CCN— (71) como una firma característica del CIM. El factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) 1 estimula la producción de citoquinas inflamatorias interleukina-8 e interleukina-6, sugiriendo que las alteraciones en la señalización del IGF-1 en el CIM, tienen consecuencias importantes en la regulación de un “microambiente proinflamatorio”.

Las evidencias clínicas y epidemiológicas indican que existe una asociación importante entre la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia, la diabetes y un pronóstico desfavorable en las pacientes con cáncer de mama. Estas observaciones son consistentes con las observaciones clínicas de que existe una asociación entre el índice de masa corporal y un mal pronóstico en las pacientes con LABC, incluyendo el CIM (72).

Los estudios, utilizando la línea celular SUM149 y SUM190 del CIM, documentaron el papel de la prostaglandina sintetasa de endoperóxido 2, también conocida como ciclooxigenasa-2 (COX-2), en el fenotipo infiltrante y angiogénico del CIM, lo cual confirma los resultados reportados previamente de los estudios de expresión genética y microarreglos tisulares, que fueron los primeros en identificar la sobreexpresión de *Cox-2* en el CIM (73). La sobreexpresión de *Cox-2* y los niveles elevados de su producto enzimático prostaglandina E2 (PGE2), es una característica de los cánceres infiltrantes de la mama en humanos y es detectable en estadios tempranos de la génesis tumoral (74). La *Cox-2* también regula directamente la enzima

aromatasa P450 Cyp19A1, regulando de esta manera la producción de estrógeno e interactúa con el HER-2 y el EGFR. *Cox-2* es uno de los grupos de genes que median la extravasación del tumor, la sobrevida y la reiniciación a distancia durante la producción de las metástasis (75). Actualmente está en investigación activa el papel del *Cox-2* y la familia de receptores de PGE2, en el fenotipo metastásico del CIM.

Otra línea celular del CIM, la KPL-4, que fue aislada del derrame pleural de una paciente con un CIM, se ha caracterizado por la sobreexpresión de múltiples miembros de la familia tirosina kinasa ERBB2 de los EGFR (76). Esta línea celular se ha utilizado principalmente para evaluar la eficacia de agentes dirigidos contra estas vías, incluyendo el erlotinib —un inhibidor de la tirosina kinasa HER1/EGFR—, el pertuzumab (Omnitarg®) —un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante específico para HER2— y el MP-412 (AV-412), un inhibidor dual del EGFR y la kinasa ErbB2 (77).

El modelo de CIM denominado Mary-X, tiene un subtipo molecular característico de la mayoría de los tumores de CIM: es ER/PR/HER-2 negativo pero que expresa tanto el p53 y el EGFR (78). Este se caracteriza por la sobreexpresión aberrante de la glicoproteína transmembrana dependiente del calcio, la E-caderina, una de las proteínas distintivas del CIM y los émbolos tumorales, la cual está presente también en la superficie de las células tumorales circulantes aisladas en los pacientes con CIM (79) (80) (81). La sobreexpresión anómala de la E-caderina y la ganancia de la N-caderina, se ha reportado que ocurre durante la transición mesenquimática-epitelial (EMT) asociada con la progresión del tumor y las metástasis (82). Estos hallazgos sugieren que la molécula de E-caderina representa un blanco importante para el tratamiento efectivo del CIM.

Los tumores en el CIM tienen niveles significativos de expresión de múltiples genes asociados con la angiogénesis y la linfangiogénesis, comparado con los tumores de mama no inflamatorios. Adicionalmente a las vías angiogénicas clásicas asociadas con la migración endotelial, proliferación y organización en la formación de nuevos vasos, dirigida principalmente por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y sus receptores, los tumores en el CIM exhiben vasculogénesis, la cual es la formación *de novo* de estructuras similares a vasos, que permiten el flujo de oxígeno y nutrientes en ausencia de células endoteliales. La capacidad de las células tumorales para formar estructuras similares a tubos es denominada mimetismo vasculogénico y fue descrito por primera vez en los melanomas malignos de la

úvea. Además de ser una característica de las células madre embrionarias, el mimetismo vasculogénico es un hallazgo típico de los tumores muy agresivos. Las observaciones de que los tumores en el CIM exhiben mimetismo vasculogénico son consistentes con las observaciones de que los CIM son más angiogénicos, linfangiogénicos y vasculogénicos que los tumores no inflamatorios de la mama. La evaluación de las moléculas y las vías que se conoce que regulan la linfangiogénesis y la vasculogénesis así como las vías que regulan la hipoxia tumoral representan nuevas oportunidades para el entendimiento del espectro de vías angiogénicas que son cruciales para distinguir la firma molecular en el CIM.

Estadaje y factores pronósticos/predictivos

El CIM es considerado un estadio avanzado del cáncer de mama y de hecho es codificado como un T4d en la clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC) (una categoría reservada para el CIM, aunque no se hace distinción de las otras categorías de tumores T4). Todos los cánceres T4 pertenecen a un estadio IIIB (anatómico), a menos que exista compromiso ganglionar catalogado como N3 (que correspondería a un estadio IIIC) o estén presentes metástasis a distancia, estadio IV (83).

Las metástasis ganglionares son muy frecuentes en el CIM. Un análisis de más de 750 casos de la base de datos Survival Epidemiology and End-Results (SEER) sugirió que solo un 20 % de los casos fueron ganglios negativos, y que el estado ganglionar tiene impacto en el pronóstico aún en el CIM (84). Más de un tercio de los casos tienen 10 o más ganglios comprometidos, y por lo tanto psas a una categoría pN3 (85).

Aunque la mayoría de los CIM pueden expresar receptores hormonales positivos y HER2-neu negativo —aproximadamente 39 % de los casos—, los pacientes con CIM triple negativo tienen una peor sobrevida cuando se compara con el carcinoma no inflamatorio (86). Algunos autores no han encontrado diferencias en la sobrevida entre los diferentes fenotipos de CIM clasificados en base a el estatus de los receptores de estrógeno, progesterona y HER2 (87).

La mayoría de los CIM cursan con tumores pocos diferenciados —grado histológico 3— lo cual se refleja en la agresividad extrema de la enfermedad, aunque una minoría pueden tener tumores bien diferenciados.

Abordaje multimodal en el tratamiento

Los estudios y los cambios en la práctica clínica en las últimas dos décadas han llevado al consenso de que los pacientes con carcinoma inflamatorio de la mama primario deben recibir tratamiento con quimioterapia sistémica —incluyendo el trastuzumab y la terapia hormonal cuando está indicada—, seguido por cirugía y radioterapia. Esto indica que el manejo del CIM debe ser un mediante un abordaje multimodal.

Tratamiento sistémico. Existen datos insuficientes definitivos, obtenidos de estudios aleatorizados prospectivos, sobre la quimioterapia óptima para el CIM. Históricamente, el CIM ha sido excluido de la mayoría de los estudios clínicos prospectivos aleatorizados, relacionados con la quimioterapia, debido a su biología única desfavorable y a un mal pronóstico. Varios estudios retrospectivos han explorado la eficacia de la quimioterapia utilizada para tratar carcinoma no inflamatorio de la mama.

Una serie que evalúa un período de más de 20 años, en el MD Anderson demostró la eficacia de la quimioterapia a base de antraciclinas en el CIM (88). Ciento setenta y ocho pacientes fueron tratadas con regímenes a base de antraciclinas como quimioterapia de inducción, seguido por tratamiento local con radiaciones, con o sin mastectomía. Las tasas de supervivencia globales fueron de 40 % a los 5 años, y 33 % a los 10 años. En un estudio de cohorte de 68 pacientes con CIM, de dos estudios aleatorizados prospectivos, el tratamiento con tres ciclos de CAF —ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluorouracilo— o CEF —ciclofosfamida, epirrubicina y 5-fluorouracilo— seguido por cirugía, tratamiento adyuvante y radioterapia produjo unas tasas de supervivencia global de 44 % a los 5 años y 32 % a los 10 años (89). Estos resultados demuestran que el tratamiento sistémico primario a base de antraciclinas produjo un beneficio en la supervivencia de las pacientes con CIM.

Al igual que en el caso de carcinoma no inflamatorio, la integración de los taxanos en la quimioterapia de combinación ha demostrado eficacia en el tratamiento neoadyuvante del CIM. Inicialmente, una serie de 44 pacientes con CIM demostró que 7 de 16 pacientes a los que se administró un tratamiento combinado con quimioterapia de inducción a base de antraciclinas asociado a paclitaxel, lograron una respuesta parcial y fueron susceptibles de ser sometidos a una mastectomía (90). Con base en esta experiencia, los mismos investigadores compararon una cohorte de 178 pacientes con CIM que recibieron solo CAF con 62 pacientes que recibieron CAF seguido de paclitaxel. Las pacientes que recibieron paclitaxel tuvieron una mayor tasa

de respuesta patológica completa (RPc) (25 % vs 10 %; $P = .012$), mayor tasa de sobrevida global promedio, y mayor tasa de sobrevida libre de progresión en comparación con aquellas pacientes que no recibieron paclitaxel (91). De esta manera, la combinación de un taxano con antraciclinas incrementó la tasa de respuesta a la quimioterapia sistémica primaria y un mejor pronóstico.

Es importante destacar que, en estos estudios de quimioterapia preoperatoria, la tasa de respuesta a la quimioterapia preoperatoria fue el factor pronóstico más importante. Los resultados son significativamente mejores en el grupo de pacientes que lograron un RPc, que en aquellas pacientes con enfermedad residual, SV a 5 años, 89 % vs. 64 %, respectivamente; SVLE 5 años, 87 % vs 58 %, respectivamente (92). En un estudio retrospectivo donde se evaluó la evolución a largo plazo de 54 pacientes con CIM, aquellas que lograron una RPc tuvieron una tasa de SV a 10 años mayor, en comparación con aquellas pacientes con enfermedad residual (45 % vs. 33.1 %, respectivamente; $P = .09$) (93). En un estudio de 61 pacientes con CIM que tuvieron metástasis en los ganglios axilares, confirmadas por citología, tratados con quimioterapia neoadyuvante a base de antraciclinas y taxanos, aquellas pacientes que tuvieron una RPc en los ganglios linfáticos axilares, presentaron unas mejores tasas de SV global y SVLE, en comparación con las pacientes con enfermedad residual a nivel axilar, SVG, 82,5 % vs. 37,1, respectivamente; tasas de SVLE, 78,6 % vs. 25,4 %, respectivamente (94). Tomados en conjunto, estos datos demostraron que el tratamiento sistémico primario juega un papel importante y que la respuesta del tumor a este tratamiento define los resultados a largo plazo en las pacientes con CIM.

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la proteína HER2, que ha demostrado ser efectivo en combinación con la quimioterapia para el cáncer de mama en el ámbito neoadyuvante, adyuvante y metastásico (95) (96) (97) (98). Se ha observado que el HER2 esta sobreexpresado y/o amplificado con una mayor frecuencia en el CIM (36 %-60 %) que en el CNIM. El trastuzumab ha sido investigado en 5 estudios prospectivos con quimioterapia sistémica en el CMLA, incluyendo el CIM (99). En un estudio donde se combinó docetaxel, cisplatino y trastuzumab neoadyuvante, 48 pacientes con CMLA positivo para HER2, incluyendo el CIM, tuvo un 17 % de RPc (99). En un segundo estudio, 22 pacientes —9 con CIM— fueron tratadas con docetaxel neoadyuvante y trastuzumab (100). Los investigadores notaron tasas de respuesta completa de 40 % y tasas de respuesta clínica objetiva de 77 %. Con la combinación

de docetaxel, vinorelbina y trastuzumab, 31 pacientes con cánceres que amplificaron el HER-2, incluyendo el CIM, tuvieron tasas de respuesta clínica y patológica de 94 % y 34 %, respectivamente (101). En un estudio piloto donde se combinó paclitaxel y trastuzumab, 40 pacientes —6 con CIM— tuvieron unas tasas de respuesta clínica y patológica completas de 30 % y 18 %, respectivamente. Las series más grandes de pacientes con CIM fueron reportadas en los datos preliminares del estudio fase 3 NOAH, trastuzumab neoadyuvante. En 76 pacientes con CIM HER2-positivo, se observó una tasa de RPc (54,8 %) significativamente mayor en las mujeres que recibieron la quimioterapia estándar con doxorubicina, paclitaxel y ciclofosfamida con trastuzumab, que las que recibieron el tratamiento estándar sin trastuzumab (19,3 %) (102). Estas investigaciones, que demuestran el éxito del trastuzumab en regímenes de quimioterapia sistémica combinada para cánceres de mama HER2-positivo, sugieren que el trastuzumab puede ser una droga esencial en tales regímenes para pacientes con CIM HER2-positivo. Se requieren estudios adicionales en grandes cohortes de pacientes con CIM para confirmar esta eficacia y para tratar de encontrar la combinación más efectiva de quimioterapia más trastuzumab en el CIM.

Cirugía. La cirugía juega un papel importante en el tratamiento multimodal del CIM, y sus objetivos son mantener el control local y mejorar la sobrevida. Históricamente, la mastectomía sola resulta en una tasa de recurrencia local del 20 % y no logró alcanzar ningún beneficio en la sobrevida como tratamiento primario (103). El fracaso de la mastectomía como tratamiento primario para lograr estos objetivos ha sido reconocido durante muchos años y destacado en el reporte histórico de Lee y Tannenbaum de 1924. En su serie de 18 pacientes con CIM, solo 4 fueron consideradas como susceptibles de tratamiento quirúrgico, 3 de las cuales se les realizó una mastectomía radical, y las 3 fallecieron de enfermedad recurrente (104). Es por ello que el manejo actual emplea la quimioterapia inicial, reservando la cirugía para aquellas pacientes que tienen una resolución completa de los signos inflamatorios. En contraste, sin embargo, varios estudios retrospectivos han demostrado que la cirugía mejoró la tasa de control local y la sobrevida en pacientes cuya enfermedad respondió bien a la quimioterapia primaria (105).

El uso de la cirugía en el CIM se ha incrementado en las últimas dos décadas. Un análisis de 485 pacientes tratadas por CIM entre 1980 y 2000, demostró un incremento en la tasa de mastectomía desde 10,9 % a un 69 % entre los años 1980-1985 y 1996-2000 (106). Durante ese tiempo se produjo una caída en la tasa de cirugía como tratamiento inicial de 21,7 % a 9,9 % de

los casos. El porcentaje de pacientes que no fueron sometidas a tratamiento quirúrgico también cayó de 67,4 % a 21,8 %. Claramente existe una tendencia hacia la incorporación de la mastectomía en el tratamiento del CIM, aunque el momento de realizar la misma ha cambiado en el tiempo.

El procedimiento quirúrgico óptimo para aquellas cuya enfermedad respondió a la quimioterapia neoadyuvante, con resolución de toda evidencia de inflamación de la piel, es la mastectomía radical modificada. Los datos que demuestran que existe un peor pronóstico para aquellas pacientes con márgenes positivos en comparación con las que tienen márgenes negativos, indica que la cirugía debe tratar de lograr la resección completa de la enfermedad macroscópica residual con márgenes quirúrgicos negativos (107) (108). El estado de los ganglios linfáticos continúa siendo un importante indicador pronóstico; de manera tal que, la disección ganglionar axilar completa es el estándar de manejo para el CIM. El cirujano debe tener un juicio cuidadoso al elegir cuáles pacientes se beneficiarán de una mastectomía. En un estudio, las pacientes que tuvieron una respuesta clínica parcial o completa a la quimioterapia primaria obtuvieron beneficios de la mastectomía —seguida por radioterapia—, en relación con el control local y la sobrevida, mientras que aquellas que no respondieron a la quimioterapia de inducción no obtuvieron estos beneficios (105). Las pacientes cuya enfermedad no responde a la quimioterapia de inducción deben ser consideradas para recibir radioterapia y luego ser reevaluadas para determinar su operabilidad.

El papel de la reconstrucción inmediata mamaria en la enfermedad localmente avanzada es controversial (109) (110) (111). Los aspectos más importantes incluyen el retraso en la administración del tratamiento postoperatorio si se producen problemas de cicatrización de las heridas, el efecto negativo de la radioterapia sobre el resultado cosmético de la reconstrucción y el riesgo elevado de recurrencia local. Existe muy poca información disponible acerca del uso de reconstrucción inmediata en pacientes con CIM. Slavin y colaboradores reportaron que 6 de 10 pacientes desarrollaron recurrencia local luego de la reconstrucción con un colgajo miocutáneo, aunque no hubo retraso en la detección de esta recurrencia a nivel del colgajo (112). Chin y colaboradores reportaron una serie de 14 pacientes con CIM sometidas a reconstrucción inmediata y 9 con reconstrucción diferida (113). La SV promedio luego de la reconstrucción fue 22 meses. Cuatro pacientes tuvieron márgenes positivos en la mastectomía y todas estas pacientes recurrieron. En pacientes con CIM sometidas a reconstrucción inmediata, debe evitarse la mastectomía preservadora de piel, por la imposibilidad de asegurar la erradicación de todas las células malignas de la piel con la

quimioterapia neoadyuvante. Debido a que la radioterapia postoperatoria se emplea de rutina, muchas de las ventajas de la reconstrucción inmediata se pierden, algunos recomiendan la reconstrucción diferida hasta que se complete el tratamiento oncológico en las pacientes con CIM.

El CIM ha sido considerado como una contraindicación para la biopsia del ganglio centinela (SLNB), debido a que se considera que el bloqueo de los linfáticos por células tumorales no permite la migración del colorante o del radiocoloide, llevando a una falla en la identificación del ganglio centinela o reduciendo el valor predictivo del procedimiento. Existe además el consenso de que la SLNB luego de quimioterapia neoadyuvante pudiera no ser tan confiable en la evaluación del compromiso ganglionar linfático axilar. Un estudio donde se evaluó el ganglio centinela en pacientes sometidas a quimioterapia neoadyuvante, incluyó ocho pacientes con CIM. De ellos, tres tuvieron ganglios positivos en la biopsia del centinela y en la disección axilar. En dos pacientes no se identificó el ganglio centinela, y en otros dos casos hubo resultados falsos negativos. Aunque se trata de una cohorte muy pequeña, confirma la impresión de que el ganglio centinela no es una opción viable en el CIM (114).

Radioterapia. Como abordaje estándar, la mayoría de las pacientes con CIM que requieren radioterapia, han sido sometidas a una mastectomía luego de quimioterapia primaria (115) (116). Se incluyen en los campos de radiación a la pared torácica y las zonas de drenaje ganglionar axilar, infraclavicular, supraclavicular y mamaria interna. Para las pacientes con CIM, el campo más importante para la radioterapia es la pared torácica, debe garantizarse una cobertura potencial de los émbolos tumorales a nivel de los linfáticos dérmicos. Para lograr obtener una cobertura amplia de la pared torácica y minimizar el riesgo de los órganos intratorácicos, se utiliza una combinación de electrones y fotones por campos tangenciales o campos de electrones combinados. Es de vital importancia obtener las imágenes previas al tratamiento, incluyendo las mamografías, ultrasonidos, fotografías médicas y RMN, para correlacionarlas con las TAC post-quimioterapia y/o postquirúrgicas, para la planificación del tratamiento radiante. Las áreas con compromiso de la piel pre-tratamiento también deben ser consideradas para tratamiento radiante debido a que existe un riesgo elevado de recurrencia local. La planificación de la radioterapia, incluyendo el diseño de los campos y la elección de la dosis, deben tomar en cuenta el grado de respuesta al tratamiento y la extensión de la resección quirúrgica. Esta estrategia de tratamiento requiere que el paciente sea visto por todos los miembros del equipo multidisciplinario antes del inicio del tratamiento. Los esquemas de

tratamiento radiante —una o dos veces al día— y las dosis varían entre las instituciones. En el MD Anderson, el abordaje estándar para el manejo del CIM por cerca de 15 años, ha sido un esquema de dosis total de hasta 66 Gy, fraccionada dos veces al día. Recientemente se han identificado subgrupos de CIM de bajo riesgo, en los que las dosis y fraccionamientos estándar pueden ser suficientes. En otros sitios, es típica una sola dosis diaria de radioterapia, y aunque no existe mucha información comparativa acerca de la dosis, puede emplearse una dosis total de 55 a 66 Gy.

Nuevas terapias locales y sistémicas

Existe una imperiosa necesidad de nuevos abordajes para el 70 % las pacientes con CIM que se presentan con enfermedad metastásica durante el curso de su enfermedad.

Terapia Sistémica Dirigida. Se han identificado varios blancos moleculares potenciales en el tratamiento de CIM (117). Mientras que se ha investigado en gran medida, sobre la base de hipótesis clínicas, la terapia dirigida contra el HER, los trabajos recientes y extensos en modelos experimentales y perfiles moleculares han identificado genes y vías potencialmente involucradas en el desarrollo del CIM y/o son responsables de la rápida evolución de la enfermedad.

La clasificación en subtipos moleculares del cáncer de mama ha suministrado una prueba, para determinar la utilidad potencial de los tratamientos dirigidos contra el Her2 y/o EGFR, siendo esta una de las estrategias promisorias para el tratamiento del CIM, y han sido investigadas extensamente en la clínica. El éxito del trastuzumab en el cáncer de mama, ya descrito en detalle, ha llevado a las investigaciones sobre lapatinib en el cáncer de mama. El lapatinib es un inhibidor dual, vía oral de la tirosina quinasa contra el *EGFR* y el HER2. Se conoce que el CIM sobreexpresa frecuentemente el HER2; además, la expresión del EGFR está asociada con un mal pronóstico (77). Los resultados de los estudios clínicos han demostrado una elevada tasa de respuesta (39 %) y eficacia para el lapatinib (Tykerb®) en pacientes con CIM con tumores positivos para el Her2. Aunque promisorios, la respuesta de las pacientes con CIM al lapatinib no es duradera, con progresión de la enfermedad dentro de los 12 meses y desarrollo de resistencia. Existen estudios en desarrollo para tratar de identificar los mecanismos de resistencia al lapatinib y para identificar agentes que puedan combinarse con el lapatinib para aportar una respuesta duradera para las pacientes con CIM.

Ejemplos de otros tratamientos dirigidos que han sido evaluados en el CIM incluyen el panitumumab, un anticuerpo monoclonal humanizado anti-EGFR y el erlotinib, un inhibidor de la tirosina quinasa EGFR. Debido a que otros tumores no inflamatorios poco diferenciados de la mama también expresan HER2 y el EGFR, es probable que los avances significativos en la prolongación de la sobrevida global de las pacientes con CIM requiera de la identificación de clases de agentes terapéuticos que estén dirigidos contra otras moléculas diferentes al ER/PR, HER2 y EGFR.

Los resultados preliminares de un estudio fase 2 de lapatinib y paclitaxel, como tratamiento neoadyuvante, en pacientes con CIM de diagnóstico reciente, demostró que 95 % de los casos HER2- positivo tuvo respuesta clínica (118). En un estudio fase 2 de terapia con pazopanib más lapatinib comparados con el lapatinib solo, para pacientes previamente tratadas con CIM, la tasa de respuesta fue de 50 % entre las 30 pacientes con tumores positivos para HER2, pero solo en 7 % entre las 15 pacientes con tumores HER2-negativo/EGFR negativo (119). Actualmente, la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) está realizando un estudio aleatorizado fase 1/2 de docetaxel y lapatinib, como tratamiento neoadyuvante en pacientes con CMLA HER-2 positivo, CIM o cáncer de mama resecable (120).

Los blancos moleculares en los procesos linfovascuales —angiogénesis, linfangiogénesis y vasculogénesis— han demostrado un mayor potencial en el CIM que en el carcinoma no inflamatorio. La angiogénesis, que no es más que la formación de nuevos vasos a partir de vasos pre-existentes, es necesaria para el crecimiento del tumor y el desarrollo de metástasis. El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra el VEGF, fue evaluado en un estudio piloto, en combinación con doxorubicina y docetaxel en 21 pacientes no tratados previamente con CMLA, 20 de las cuales tuvo un CIM (49). La tasa de respuesta global fue de 67 %, y se notó una reducción significativa en el nivel de receptor-2 para la VEGF fosforilado (VEGFR-2) en las células tumorales, luego de la administración de un solo ciclo de bevacizumab. Este resultado pareciera indicar que el tratamiento anti-VEGF, pudiera no solo tener un efecto antiangiogénico, sino además un efecto antitumoral a través del VEGFR-2 (121).

El semaxanib (SU5416), una pequeña molécula inhibidora de VEGFR-2, se investigó en un estudio fase 1 en combinación con doxorubicina en 18 pacientes con CIM (122). Se demostró por RMN una reducción del flujo

sanguíneo al tumor luego del tratamiento. Desafortunadamente 4 de las 18 pacientes (22 %) experimentaron una reducción significativa de la función cardíaca luego de culminar el tratamiento. Estos efectos adversos limitaron la investigación adicional de esta combinación.

Varios investigadores han probado la quimioterapia a altas dosis, con soporte de células madre de médula ósea autóloga, para mejorar la respuesta en pacientes con CIM. Aunque el uso de la quimioterapia a altas dosis para el cáncer de mama continúa siendo controversial, estudios recientes han demostrado resultados prometedores en el CIM (123) (124). Aunque la HDCT ha producido en algunos casos mejores tasas de respuesta que la quimioterapia convencional en pacientes con CIM, está asociada con una mayor toxicidad y peor calidad de vida. No se ha establecido aún el beneficio definitivo de la HDCT y se requieren estudios clínicos grandes para evaluar su eficacia y seguridad en pacientes con CIM.

La radioterapia hiperfraccionada acelerada ha sido investigada para lograr un mejor control local que la radioterapia estándar en esta enfermedad agresiva. Una razón por la que los tumores desarrollan resistencia a la radioterapia convencional es la rápida repoblación de células tumorales en el CIM, entre las dosis de radiación. Para sortear este rápido crecimiento celular, se ha estudiado el esquema hiperfraccionado acelerado. Para evaluar el efecto de las mayores dosis de radiación, se compararon los resultados obtenidos con 32 pacientes tratados dos veces al día para una dosis total de 60 Gy, con los de 39 pacientes tratados dos veces al día para una dosis total de 66 Gy. Se obtuvieron unas tasas significativamente mejores de control locoregional en el grupo de alta dosis en comparación con el grupo de dosis estándar (84 % vs. 58 % a los 5 años, 77 % vs. 58 % a los 10 años; $P = .04$) (125). Aunque los datos han demostrado la efectividad de la radioterapia hiperfraccionada acelerada postmastectomía, una revisión actualizada de este abordaje demostró que el beneficio pareció ser mayor en los casos con alto riesgo de recurrencia: aquellas con una peor respuesta a la quimioterapia, aquellas con márgenes estrechos o positivos, aquellas con compromiso de 4 ganglios o más luego de la quimioterapia neoadyuvante y aquellas pacientes menores de 45 años. Se observó un mayor riesgo de desarrollar complicaciones tardías, grado 3 a 4, en el grupo de alta dosis en comparación con el grupo de dosis estándar (29 % vs. 15 %, respectivamente; $P = .08$) (108). Por lo tanto, este abordaje es reservado para las pacientes con hallazgos que sugieren un alto riesgo de recurrencia.

Referencias

1. Zucali R, Uslenghi C, Kenda R, Bonadonna G. Natural history and survival of inoperable breast cancer treated with radiotherapy and radiotherapy followed by radical mastectomy. *Cancer*. 1976; 37: 1422-1431.
2. Levine PH, Steinhorn SC, Ries LG, Aron JL. Inflammatory breast cancer: the experience of the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *J Natl Cancer Inst* 1985; 74:291-297.
3. Chang S, Parker SL, Pham T, et al. Inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the Surveillance Epidemiology, and End Results Program of the National Cancer Institute, 1975-1992. *Cancer* 1998; 82:2366-2372.
4. Anderson WF, Schairer C, Chen BE, Hance KW, Levine PH. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Dis*. 2005;22:9-23.
5. Kerlikowske K, Miglioretti DL, Buist DS, Walker R, Carney PA. Declines in invasive breast cancer and use of postmenopausal hormone therapy in a screening mammography population. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1335-1339.
6. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med*. 2007;356: 1670-1674.
7. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. *Cancer Statistics, 2010*. CA: Cancer J Clin, published online July 7, 2010. doi:10.332
8. Hance KW, Anderson WF, Devesa SS, Young HA, Levine PH. Trends in inflammatory breast carcinoma incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results program at the National Cancer Institute. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97:966-975.
9. Levine PH, Veneroso C. The epidemiology of inflammatory breast cancer. *Semin Oncol*. 2008;35:11-16.
10. Tabbane F, Muenz L, Jaziri M, Cammoun M, Belhassen S, Mourali N. Clinical and prognostic features of a rapidly progressing breast cancer in Tunisia. *Cancer*. 1977;40:376-382.
11. Bondy M, Cristofanilli M, El-Zein R, Wiggins S, Lara J, Jackson S. A Progress Review of the Inflammatory Breast Cancer Registry at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center. San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, Tex: 2009. *Cancer Research* February 10, 2010 69:2073; doi:10.1158/0008-5472. SABC9-09-2073

12. Chang S, Buzdar AU, Hursting SD. Inflammatory breast cancer and body mass index. *J Clin Oncol.* 1998;16:3731-3735.
13. Aziz SA, Pervez S, Khan S, Kayani N, Azam SI, Rahbar MH. Case control study of prognostic markers and disease outcome in inflammatory carcinoma breast: a unique clinical experience. *Breast J.* 2001; 7:398-404.
14. Choueiri MB, Otrrock ZK, Tawil AN, El-Hajj II, El Saghir NS. Inflammatory breast cancer in a male. *N Z Med J.* 2005;118: U1566.
15. Mourali N, Muenz LR, Tabbane F, Belhassen S, Bahi J, Levine PH. Epidemiologic features of rapidly progressing breast cancer in Tunisia. *Cancer.* 1980;46:2741-2746.
16. Dawood S, Merajver SD, Viens P, et al. International expert panel on inflammatory breast cancer: consensus statement for standardized diagnosis and treatment. *Ann Oncol* 2011;22:515-23.
17. Walshe JM, Swain SM. Clinical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis.* 2005;22:35-44.
18. Bell C. A system of operative surgery. Hartford, CT: Hale & Homser; 1814.
19. Leitch A. Peau d'orange in acute mammary carcinoma: its cause and diagnostic value. *Lancet.* 1909;174:861-863.
20. Edge S, Byrd D, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. Breast AJCC cancer staging manual. 7th ed. New York: Springer-Verlag; 2010: 347-369.
21. G. Cserni, E. Charafe-Jauffret, P.J. van Diest. Inflammatory breast cancer: the pathologists' perspective. *European Journal of Surgical Oncology* (2018), doi: 10.1016/j.ejso.2018.04.001.
22. Resetkova E. Pathologic aspects of inflammatory breast carcinoma: part 1. Histomorphology and differential diagnosis. *Semin Oncol.* 2008;35:25-32.
23. Sabate JM, Gomez A, Torrubia S, et al. Lymphoma of the breast: clinical and radiologic features with pathologic correlation in 28 patients. *Breast J.* 2002;8:294-304.
24. Tan BB, Marsden JR, Sanders DS. Melanoma erysipeloides: inflammatory metastatic melanoma of the skin. *Br J Dermatol.* 1993; 129: 327-329.

25. Bonnier P, Charpin C, Lejeune C, et al. Inflammatory carcinomas of the breast: a clinical, pathological, or a clinical and pathological definition? *Int J Cancer*. 1995; 62:382-385.
26. Jardines L, Haffty B, Theriault R. Locally advanced, locally recurrent and metastatic breast cancer. In: Pazdur R, Coia L, Hoskins W, Wagman L, eds. *Cancer Management. A Multidisciplinary Approach*. 3rd ed. Melville, NY: PRR; 1999:73-88.
27. Rosen PP. Rosen's breast pathology. In: Rosen PP, ed. *Inflammatory Carcinoma*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 676-683.
28. Charpin C, Bonnier P, Khouzami A, et al. Inflammatory breast carcinoma: an immunohistochemical study using monoclonal anti-pHER-2/neu, pS2, cathepsin, ER and PR. *Anticancer Res*. 1992;12:591-597.
29. Ellis DL, Teitelbaum SL. Inflammatory carcinoma of the breast. A pathologic definition. *Cancer*. 1974;33:1045-1047.
30. Taylor G, Melzer A. Inflammatory cancer of the breast. *Am J Cancer*. 1938;33:33-49.
31. Lucas FV, Perez-Mesa C. Inflammatory carcinoma of the breast. *Cancer*. 1978; 41: 1595-1605.
32. Mourali N, Muenz LR, Tabbane F, Belhassen S, Bahi J, Levine PH. Epidemiologic features of rapidly progressing breast cancer in Tunisia. *Cancer*. 1980;46:2741-2746
33. Meyer AC, Dockerty MB, Harrington SW. Inflammatory carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1948;87:417-424.
34. Amparo RS, Angel CD, Ana LH, et al. Inflammatory breast carcinoma: pathological or clinical entity? *Breast Cancer Res Treat*. 2000;64: 269-273.
35. Yang WT, Le-Petross HT, Macapinlac H, et al. Inflammatory breast cancer: PET/CT, MRI, mammography, and sonography findings. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 109:417-426.
36. Chow CK. Imaging in inflammatory breast carcinoma. *Breast Dis*. 2005; 22:45-54.
37. Gunhan-Bilgen I, Ustun EE, Memis A. Inflammatory breast carcinoma: mammographic, ultrasonographic, clinical, and pathologic findings in 142 cases. *Radiology*. 2002;223:829-838.

38. Yang WT, Ahuja A, Tang A, Suen M, King W, Metreweli C. High resolution sonographic detection of axillary lymph node metastases in breast cancer. *J Ultrasound Med.* 1996;15:241-246.
39. Vlastos G, Fornage BD, Mirza NQ, et al. The correlation of axillary ultrasonography with histologic breast cancer downstaging after induction chemotherapy. *Am J Surg.* 2000;179:446-452.
40. Lee KW, Chung SY, Yang I, et al. Inflammatory breast cancer: imaging findings. *Clin Imaging.* 2005;29:22-25.
41. Renz DM, Baltzer PA, Bottcher J, et al. Inflammatory breast carcinoma in magnetic resonance imaging a comparison with locally advanced breast cancer. *Acad Radiol.* 2008;15:209-221.
42. Rieber A, Tomczak RJ, Mergo PJ, Wenzel V, Zeitler H, Brambs HJ. MRI of the breast in the differential diagnosis of mastitis versus inflammatory carcinoma and follow-up. *J Comput Assist Tomogr.* 1997;21:128-132.
43. Chen JH, Mehta RS, Nalcioglu O, Su MY. Inflammatory breast cancer after neoadjuvant chemotherapy: can magnetic resonance imaging precisely diagnose the final pathological response? *Ann Surg Oncol.* 2008;15:3609-3613.
44. Le-Petross HCT, Cristofanilli M, Qing Y, et al. Inflammatory breast cancer: defining breast magnetic resonance imaging features [abstract]. *Cancer Res.* 2009;69(2 suppl). Abstract 4008.
45. Thukral A, Thomasson DM, Chow CK, et al. Inflammatory breast cancer: dynamic contrast-enhanced MR in patients receiving bevacizumab-initial experience. *Radiology.* 2007;244:727-735.
46. Belli P, Costantini M, Romani M, Pastore G. Role of magnetic resonance imaging in inflammatory carcinoma of the breast. *Rays.* 2002;27:299-305.
47. Cheung YC, Chen SC, Su MY, et al. Monitoring the size and response of locally advanced breast cancers to neoadjuvant chemotherapy (weekly paclitaxel and epirubicin) with serial enhanced MRI. *Breast Cancer Res Treat.* 2003;78:51-58.
48. Hylton N. MR imaging for assessment of breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy. *Magn Reson Imaging Clin NAm.* 2006;14:383-389, vii.

49. Wedam SB, Low JA, Yang SX, et al. Antiangiogenic and antitumor effects of bevacizumab in patients with inflammatory and locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:769-777.
50. Hamstra DA, Rehemtulla A, Ross BD. Diffusion magnetic resonance imaging: a biomarker for treatment response in oncology. *J Clin Oncol.* 2007;25:4104-4109.
51. Rosen EL, Blackwell KL, Baker JA, et al. Accuracy of MRI in the detection of residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. *AJRAmJ Roentgenol.* 2003; 181:1275-1282.
52. Weatherall PT, Evans GF, Metzger GJ, Saborrián MH, Leitch AM. MRI vs. histologic measurement of breast cancer following chemotherapy: comparison with x-ray mammography and palpation. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13:868-875.
53. Danforth DN Jr, Aloj L, Carrasquillo JA, et al. The role of 18F-FDG-PET in the local/ regional evaluation of women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;75: 135-146.
54. Eubank WB, Mankoff DA. Evolving role of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Semin Nucl Med.* 2005;35: 84-99.
55. van der Hoeven JJ, Krak NC, Hoekstra OS, et al. 18F-2-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in staging of locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:1253-1259.
56. Carkaci S, Macapinlac HA, Cristofanilli M, et al. Retrospective study of 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of inflammatory breast cancer: preliminary data. *J Nucl Med.* 2009;50:231-238.
57. Jaffe CC. Measures of response: RECIST, WHO, and new alternatives. *J Clin Oncol.* 2006;24:3245-3251.
58. Imaging as a biomarker: standards for change measurements in therapy. Gaithersburg, Maryland: US Measurement System Workshop, NIST campus; 2006. URL: <http://imaging.cancer.gov/reportsandpublications/ReportsandPresentations?NIST-Workshop.pdf>
59. Mankoff DA, Dunnwald LK, Gralow JR, et al. Changes in blood flow and metabolism in locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *J Nucl Med.* 2003;44:1806-1814.
60. Schelling M, Avril N, Nahrig J, et al. Positron emission tomography using [F]Fluorodeoxyglucose for monitoring primary chemotherapy in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:1689-1695.

61. Bassa P, Kim EE, Inoue T, et al. Evaluation of preoperative chemotherapy using PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in breast cancer. *J Nucl Med.* 1996;37:931-938.
62. Berg WA, Weinberg IN, Narayanan D, et al. High-resolution fluorodeoxyglucose positron emission tomography with compression (“positron emission mammography”) is highly accurate in depicting primary breast cancer. *Breast J.* 2006;12: 309-323.
63. Kumar N, Sayed S, Moloo Z, Wasike R. Fine-needle aspiration in suspected inflammatory breast cancer: case series with emphasis on approach to specimen adequacy. *Acta Cytol* 2011;55: 239-244.
64. Van Laere SJ, Van den Eynden GG, Van der Auwera I, et al. Identification of cell-of-origin breast tumor subtypes in inflammatory breast cancer by gene expression profiling. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;95: 243-255.
65. Gonzalez-Angulo AM, Sneige N, Buzdar AU, et al. p53 expression as a prognostic marker in inflammatory breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2004;10:6215-6221.
66. Guerin M, Gabillot M, Mathieu MC, et al. Structure and expression of c-erbB-2 and EGF receptor genes in inflammatory and non-inflammatory breast cancer: prognostic significance. *Int J Cancer.* 1989;43:201-208.
67. Van Laere SJ, Van der Auwera I, Van den Eynden GG, et al. NF-kappaB activation in inflammatory breast cancer is associated with oestrogen receptor downregulation, secondary to EGFR and/or ErbB2 overexpression and MAPK hyperactivation. *Br J Cancer.* 2007;97:659-669.
68. Forozan F, Veldman R, Ammerman CA, et al. Molecular cytogenetic analysis of 11 new breast cancer cell lines. *Br J Cancer.* 1999;81: 1328-1334.
69. van Golen KL, Davies S, Wu ZF, et al. A novel putative low-affinity insulin-like growth factor-binding protein, LIBC (lost in inflammatory breast cancer), and RhoC GTPase correlate with the inflammatory breast cancer phenotype. *Clin Cancer Res.* 1999;5:2511-2519.
70. van Golen KL, Wu ZF, Qiao XT, Bao LW, Merajver SD. RhoC GTPase, a novel transforming oncogene for human mammary epithelial cells that partially recapitulates the inflammatory breast cancer phenotype. *Cancer Res.* 2000;60:5832-5838.

71. Kleer CG, Zhang Y, Pan Q, Merajver SD. WISP3 (CCN6) is a secreted tumorsuppressor protein that modulates IGF signaling in inflammatory breast cancer. *Neoplasia*. 2004;6:179-185.
72. Dawood S, Broglio K, Gonzalez-Angulo AM, et al. Prognostic value of body mass index in locally advanced breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14:1718-1725.
73. Van der Auwera I, Van Laere SJ, Van den Eynden GG, et al. Increased angiogenesis and lymphangiogenesis in inflammatory versus noninflammatory breast cancer by real-time reverse transcriptase-PCR gene expression quantification. *Clin Cancer Res*. 2004;10:7965-7971.
74. Parrett ML, Harris RE, Joarder FS, Ross MS, Clausen KP, Robertson FM. Cyclooxygenase-2 gene expression in human breast cancer. *Int J Oncol*. 1997;10:503-507.
75. Nguyen DX, Bos PD, Massague J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009;9:274-284.
76. Kurebayashi J, Otsuki T, Tang CK, et al. Isolation and characterization of a new human breast cancer cell line, KPL-4, expressing the Erb B family receptors and interleukin-6. *Br J Cancer*. 1999;79: 707-717.
77. Suzuki T, Fujii A, Ohya J, et al. Antitumor activity of a dual epidermal growth factor receptor and ErbB2 kinase inhibitor MP-412 (AV-412) in mouse xenograft models. *Cancer Sci*. 2009;100:1526-1531.
78. Alpaugh ML, Tomlinson JS, Shao ZM, Barsky SH. A novel human xenograft model of inflammatory breast cancer. *Cancer Res*. 1999;59: 5079-5084.
79. Kleer CG, van Golen KL, Braun T, Merajver SD. Persistent E-cadherin expression in inflammatory breast cancer. *Mod Pathol*. 2001;14:458-464.
80. Van den Eynden GG, Van der Auwera I, Van Laere S, et al. Validation of a tissue microarray to study differential protein expression in inflammatory and noninflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;85:13-22.
81. Tomlinson JS, Alpaugh ML, Barsky SH. An intact overexpressed E-cadherin/alpha,betacatenin axis characterizes the lymphovascular emboli of inflammatory breast carcinoma. *Cancer Res*. 2001;61: 5231-5241.

82. Kalluri R, Weinberg RA. The basics of epithelial-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009;119:1420-1428.
83. Hortobagyi G, Connolly JL, D'Orsi CJ, et al. Breast. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, editors. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017, p. 587-628
84. Wecsler JS, Tereffe W, Pedersen RC, et al. Lymph node status in inflammatory breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2015;151:113-20.
85. Manfrin E, Remo A, Pancione M, et al. Comparison between invasive breast cancer with extensive peritumoral vascular invasion and inflammatory breast carcinoma. A clinicopathologic study of 161 cases. *Am J Clin Pathol* 2014;142:299-306.
86. Biswas T, Efirid JT, Prasad S, James SE, Walker PR, Zagar TM. Inflammatory TNBC Breast Cancer: Demography and Clinical Outcome in a Large Cohort of Patients With TNBC. *Clin Breast Cancer.* 2016;16:212-6.
87. Kertmen N, Babacan T, Keskin O, et al. Molecular subtypes in patients with inflammatory breast cancer; a single center experience. *J BUON* 2015;20:35-9.
88. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M. D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1997;40:321-329.
89. Baldini E, Gardin G, Evagelista G, Prochilo T, Collecchi P, Lionetto R. Long-term results of combined-modality therapy for inflammatory breast carcinoma. *Clin Breast Cancer.* 2004;5:358-363.
90. Cristofanilli M, Buzdar AU, Sneige N, et al. Paclitaxel in the multimodality treatment for inflammatory breast carcinoma. *Cancer.* 2001;92:1775-1782.
91. Cristofanilli M, Gonzalez-Angulo AM, Buzdar AU, Kau SW, Frye DK, Hortobagyi GN. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer.* 2004;4:415-419.
92. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL, et al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1999;17:460-469.

93. Harris EE, Schultz D, Bertsch H, Fox K, Glick J, Solin LJ. Ten-year outcome after combined modality therapy for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;55:1200-1208.
94. Hennessy BT, Gonzalez-Angulo AM, Hortobagyi GN, et al. Disease-free and overall survival after pathologic complete disease remission of cytologically proven inflammatory breast carcinoma axillary lymph node metastases after primary systemic chemotherapy. *Cancer.* 2006;106:1000-1006.
95. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1659-1672.
96. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:1673-1684.
97. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344:783-792.
98. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23:3676-3685.
99. Hurley J, Doliny P, Reis I, et al. Docetaxel, cisplatin, and trastuzumab as primary systemic therapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24:1831-1838.
100. Van Pelt AE, Mohsin S, Elledge RM, et al. Neoadjuvant trastuzumab and docetaxel in breast cancer: preliminary results. *Clin Breast Cancer.* 2003;4:348-353.
101. Burstein HJ, Harris LN, Gelman R, et al. Preoperative therapy with trastuzumab and paclitaxel followed by sequential adjuvant doxorubicin/cyclophosphamide for HER2 overexpressing stage II or III breast cancer: a pilot study. *J Clin Oncol.* 2003;21: 46-53.
102. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced

- breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 375:377-384.
103. Kell MR, Morrow M. Surgical aspects of inflammatory breast cancer. *Breast Dis*. 2005;22:67-73.
 104. Lee BJ and Tannenbaum NE. Inflammatory carcinoma of the breast, *Clin Radiol*. 1924, 39: 580-595.
 105. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU, et al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 1997;4:452-461.
 106. Panades M, Olivotto IA, Speers CH, Shenkier T, Olivotto TA, Weir L, Allan SJ, Truong PT. Evolving treatment strategies for inflammatory breast cancer: a population-based survival analysis, *J Clin Oncol* 2005; 23: 1941-1950.
 107. Curcio LD, Rupp E, Williams WL, et al. Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer—a reassessment of margin status. *Ann Surg Oncol*. 1999;6: 249-254.
 108. Bristol IJ, Woodward WA, Strom EA, et al. Locoregional treatment outcomes after multimodality management of inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;72:474-484.
 109. Jaiyesimi IA, Buzdar AU and Hortobagyi G. Inflammatory breast cancer: a review, *J Clin Oncol* 1992;10: 1014-1024.
 110. Foster RD, Esserman LJ, Anthony JP, Hwang ES and Do H. Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction: a prospective cohort study for the treatment of advanced stages of breast carcinoma, *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 462-466.
 111. Newman LA, Kuerer HM, Hunt KK, Ames FC, Ross MI, Theriault R, Fry N, Kroll SS, Robb GL, Singletary SE. Feasibility of immediate breast reconstruction for locally advanced breast cancer, *Ann Surg Oncol* 6 (1999), 671-675.
 112. Slavin SA, Love SM and Goldwyn RM. Recurrent breast cancer following immediate reconstruction with myocutaneous flaps, *Plast Reconstr Surg* 1994; 93: 1191-1204; discussion 1205-1197.
 113. Chin PL, Andersen JS, Somlo G, Chu DZ, Schwarz RE and Ellenhorn JD. Esthetic reconstruction after mastectomy for inflammatory breast cancer: is it worthwhile? *J Am Coll Surg* 190 (2000), 304-309.

114. Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer, *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 235-242.
115. Thoms WW Jr, McNeese MD, Fletcher GH, Buzdar AU, Singletary SE, Oswald MJ. Multimodal treatment for inflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1989;17:739-745.
116. Arthur DW, Schmidt-Ullrich RK, Friedman RB, et al. Accelerated superfractionated radiotherapy for inflammatory breast carcinoma: complete response predicts outcome and allows for breast conservation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;44: 289-296.
117. Yamauchi H, Cristofanilli M, Nakamura S, Hortobagyi GN, Ueno NT. Molecular targets for treatment of inflammatory breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2009;6:387-394.
118. Boussen H, Cristofanilli M, Zaks T, DeSilvio M, Salazar V, Spector N. Phase II study to evaluate the efficacy and safety of neoadjuvant lapatinib in combination with paclitaxel in patients with newly diagnosed inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol.* In press.
119. A Randomized, Multicenter, Phase III Study Comparing the Combination of Pazopanib and Lapatinib Versus Lapatinib Monotherapy in Patients With ErbB2 Overexpressing Inflammatory Breast Cancer. February 4, 2010. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00558103>. Accessed June 2, 2010.
120. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2006;355: 2733-2743.
121. Weigand M, Hantel P, Kreienberg R, Waltenberger J. Autocrine vascular endothelial growth factor signalling in breast cancer. Evidence from cell lines and primary breast cancer cultures in vitro. *Angiogenesis.* 2005;8:197-204.
122. Overmoyer B, Fu P, Hoppel C, et al. Inflammatory breast cancer as a model disease to study tumor angiogenesis: results of a phase IB trial of combination SU5416 and doxorubicin. *Clin Cancer Res.* 2007;13: 5862-5868.

123. Somlo G, Frankel P, Chow W, et al. Prognostic indicators and survival in patients with stage IIIB inflammatory breast carcinoma after dose-intense chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22:1839-1848.
124. Viens P, Palangie T, Janvier M, et al. First-line high-dose sequential chemotherapy with rG-CSF and repeated blood stem cell transplantation in untreated inflammatory breast cancer: toxicity and response (PEGASE 02 trial). *Br J Cancer.* 1999;81:449-456.
125. Liao Z, Strom EA, Buzdar AU, et al. Locoregional irradiation for inflammatory breast cancer: effectiveness of dose escalation in decreasing recurrence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;47:1191-1200.

CAPÍTULO XXXVII
SEGUIMIENTO EN CÁNCER DE MAMA

ALVARO GÓMEZ
JOSEPMILL PEÑA
SHEYLA MEDINA
MARIBEL DA CUNHA

El objetivo del seguimiento del paciente que ha sido diagnosticado y tratado por un cáncer de mama tiene la finalidad de:

1. Diagnóstico temprano de las recidivas locales y regionales potencialmente curables, así como diagnosticar segundos carcinomas primarios de la glándula mamaria.
2. Diagnóstico y tratamiento de las recidivas o metástasis a distancia.
3. Diagnosticar los efectos secundarios que se presentan en el tiempo relacionados con los tratamientos realizados, cirugía, radioterapia o tratamiento sistémico, quimioterapia, hormonoterapia entre otros.
4. Rehabilitación física y psicosocial del paciente y su entorno.

La controversia está en si el seguimiento de rutina tiene efecto beneficioso en la supervivencia y en el periodo libre de enfermedad del paciente, hay autores que concluyen que pacientes tratados con criterio curativo, que están asintomáticos durante el seguimiento, si se detecta una recaída a distancia, la sobrevida del paciente no mejorará por el hecho de haberla diagnosticado antes de dar síntomas (1) (2) (3) (4) (5) (6).

Cuando se revisa la literatura, las recaídas por cáncer de mama y segundos primarios, se presentarán en el 30 % de los pacientes durante su seguimiento, esto ocurre después de haber culminado su tratamiento con intención curativa, y lo más importante, el 50 % de esos eventos se presentarán en los primeros 2-3 años del seguimiento (2) (6).

Recordemos aquellos pacientes que después de una mastectomía presentan una recaída, la sobrevida será del 10 %; por otra parte, los pacientes a los que se les practicó un tratamiento preservador, la sobrevida puede llegar a ser del 30 %, y en los casos en los cuales se diagnostica un segundo primario, si el diagnóstico es en estadios tempranos de la enfermedad, la sobrevida será de un 70 % (1).

Para algunos autores el seguimiento debe ser solo una mamografía anual y examen clínico, otros establecen que deben incluirse radiología del tórax, laboratorio, ecografías abdominales y gammagrafías óseas (2) (4) (6).

Las conclusiones son diversas, la evidencia científica es variable, pero la mayoría de los ensayos demuestran que el seguimiento rutinario de un paciente tratado por cáncer de mama, permitirá el diagnóstico más temprano de las recaídas locales y a distancia. Por otra parte, lo precoz no suele tener impacto en la supervivencia de los pacientes (2) (4) (6).

Llama la atención que la mamografía de pesquisa o prevención ha logrado disminuir en un 25 % la mortalidad por cáncer de mama, pero realizar estudios de imágenes durante el seguimiento de los pacientes no ha tenido el mismo impacto o efecto beneficioso en la sobrevida (1) (2) (7) (8) (9) (10) (11) (12) (13) (14).

Carcinoma lobular *in situ*

El seguimiento en pacientes tratados con esta patología el seguimiento recomendado es:

1. Historia y examen clínico cada 6 o 12 meses.
2. Mamografía bilateral cada 12 meses.
3. Si la paciente está bajo tratamiento con tamoxifeno, seguir las recomendaciones inherentes a este medicamento.

Carcinoma ductal *in situ*

1. Historia y examen clínico cada 6 o 12 meses.
2. Mamografía cada 12 meses.
3. En la mama tratada (tumorectomía + radioterapia) mamografía a los 6 meses de terminado el tratamiento radiante.
4. Pacientes en tratamiento con antiestrogenos seguir las recomendaciones relacionadas con éste fármaco.

Carcinoma invasor de la mama

El seguimiento de los pacientes tratados por una enfermedad localizada se sugiere hacer énfasis en el examen físico e interrogatorio, sobre todo de aquellas localizaciones donde son más frecuentes las recaídas, como lo

son la mama operada y la glándula mamaria contralateral, la pared torácica, ganglios linfáticos, hueso, pulmón, sistema nervioso central, hígado y piel.

1. Historia y evaluación clínica cada 4 meses primeros 2 años, luego cada 6 meses próximos 3 años, y anual después del quinto año de sobrevivida.
2. Mamografía cada 12 meses. En los casos de tratamiento preservador nunca antes de los 6 meses de haber concluido el tratamiento radiante a la glándula mamaria.
3. Ecografía mamaria como estudio complementario de la mamografía cada 12 meses. En los casos de tratamiento preservador nunca antes de los 6 meses de haber concluido el tratamiento radiante a la glándula mamaria.
4. Pacientes con mastectomía y reconstrucción es opcional el practicar una radiología del colgajo miocutáneo con o sin implante mamario.
5. Pacientes en tratamiento con tamoxifeno evaluación ginecológica anual, si está presente el útero. Debe incluir citología vaginal y ecografía transvaginal.
6. En pacientes sometidas a inhibidor de aromatasas evaluar la salud ósea antes del inicio del tratamiento y luego en forma anual.

Carcinoma invasor de la mama. Estadio IV

En estos pacientes la recomendación es estar pendiente durante el examen clínico y el interrogatorio del diagnóstico de posibles fracturas óseas patológicas, derrames pericárdicos y/o pleurales, carcinomatosis meníngea, compresiones radicales y de hipercalcemia.

1. Considerar todos los puntos anteriores.
2. Incluir laboratorio (química sanguínea, hematología completa, pruebas de funcionalismo hepático).
3. Radiología del tórax (radiología simple y tomografía) cada 12 meses.
4. Gammagrafía ósea cada 12 meses.
5. Ecografía abdominal cada 12 meses.
6. Radiología simple ósea en los casos de aumento del trazador en gammagrafía ósea de huesos largos que dan soporte y en columna, o metástasis óseas sintomáticas.
7. Considerar en el punto anterior realizar tomografías o resonancia magnética como estudio inicial.

Discusión

La sobrevida y los períodos libres de enfermedad en los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama se han incrementado, gracias a que las campañas de prevención y los tratamientos adyuvantes permiten el control de la enfermedad en sus etapas más tempranas (13).

Una paciente con cáncer de mama localizado suele tener una sobrevida sin recaída por períodos largos de hasta décadas y aun ante una recaída la enfermedad puede tener una evolución en el tiempo de tipo crónica (13).

El diagnóstico de enfermedad metastásica en una paciente tratada por cáncer de mama suele ser la prioridad en el seguimiento de dichos pacientes, con la idea de que un diagnóstico temprano de la recaída favorecerá la sobrevida y por lo tanto disminuirá la mortalidad por cáncer de mama (13).

La realidad actual es otra, demostrándolo los ensayos GIVIO y de Rosselli del Turco, en los cuales se concluye que el diagnóstico temprano de la metástasis no mejora la sobrevida de las pacientes con antecedente de cáncer de mama (11).

Otro punto importante está relacionado con el tipo de seguimiento que debe realizársele a estos pacientes después de concluido el tratamiento. La literatura es controversial al respecto, pero la tendencia es que el seguimiento en estos pacientes asintomáticos no debe pasar del examen clínico y de una mamografía. Está demostrado que al practicar otros estudios de imágenes y de laboratorio no se diagnostican un mayor número de pacientes con enfermedad metastásica (10).

El estudio GIVIO concluye que aquellos pacientes sometidos a un seguimiento de solo examen clínico y mamografía, se hizo el diagnóstico de enfermedad metastásica en el 21 % de los casos, a diferencia con el grupo al cual se le practicó seguimiento intensivo, que consistió en lo anteriormente expuesto más incluir estudios de imágenes y de laboratorio como ecografía abdominal, gammagrafías óseas y marcadores tumorales. En este grupo se diagnosticaron un 31 % de pacientes con enfermedad metastásica, cifras estadísticamente no significativas (10,11).

Los estudios por imágenes y los marcadores tumorales, así como los perfiles hematológicos no parecen ser de mucha ayuda para el diagnóstico temprano de las recaídas a distancia, recordando que por orden de frecuencia estas suelen presentarse en el hueso (41 %), pulmón (19 %), hígado (10 %), y otras localizaciones (15 %) (12).

En el ensayo de Shapira y Loong, concluyen que la enfermedad metastásica en un paciente con antecedente de cáncer de mama se diagnosticó en el 58 % de los pacientes por los síntomas que presentaban, en el 32 % de los casos fue el médico quien hizo el diagnóstico con su examen clínico y el 10 % del diagnóstico de metástasis apenas fue producto de los estudios de laboratorio y por imágenes (14) (15).

El estudio NSABP B-09 evidenció que la tasa de detección de metástasis óseas asintomáticas en mujeres ST II o más fue de apenas 0,6 %, con lo que desaconsejó su uso rutinario en el seguimiento de mujeres con cáncer de mama (8).

Por su parte, la fosfatasa alcalina puede ser normal hasta en 50 % de las pacientes con enfermedad metastásica ósea por lo cual su uso rutinario tampoco ofrece gran rendimiento diagnóstico (12).

La posibilidad de encontrar metástasis asintomáticas en pulmón es baja, se ha estimado que necesitan 1.091 Rx de tórax para diagnosticar a 8 pacientes con enfermedad asintomática. La TAC de tórax es un método más sensible; sin embargo, su tasa de falsos positivos es elevada por lo cual no se aconseja su uso rutinario (7) (8) (9).

El diagnóstico de metástasis hepática como primer y único sitio de recaída es de apenas 2,1 %, por lo que el US abdominal rutinario no se aconseja. Ninguna prueba de función hepática es tan sensible ni específica como para ser usada durante la vigilancia. La fosfatasa alcalina es la prueba que ofrece mejor rendimiento, pero pueden presentarse valores normales en 28 % de las pacientes con metástasis hepáticas (7) (8) (9).

Algunos autores han promulgado el uso de algunos marcadores tumorales como el Ca 15-3 en el seguimiento de mujeres con cáncer de mama; sin embargo, este se eleva solo en 36 % de las recaídas, es ineficaz en la detección de recaída locoregional o contralateral y predice solo la mitad de las recaídas óseas —sitio más frecuente de enfermedad metastásica—, por este motivo no se aconseja su uso (7).

Otro punto controversial es quién debe realizar o practicar el seguimiento después de concluido los tratamientos. El estudio Grunfeld concluyó que no hubo diferencias si el seguimiento o la vigilancia se realizaba en un centro especializado o en su defecto lo practicaba un médico general. Los resultados demostraron que el médico general en promedio tardaba 21 días en diagnosticar la recaída una vez iniciados los síntomas, a diferencia del

especialista, que lo hacía en un período menor a los 21 días del diagnóstico, pero sin tener un significado estadísticamente significativo (5).

El número de recidivas fue diferente entre los dos grupos, los médicos generales diagnosticaron 10 recidivas en 148 casos, a diferencia del grupo evaluado por los especialistas, que diagnosticaron 16 casos entre los 148 casos de vigilancia que evaluaron en su centro oncológico, lo cual demuestra que no hay diferencia significativa en quién debe hacer el seguimiento del paciente tratado por carcinoma de la glándula mamaria (5).

Por otra parte, conocer las secuelas de los tratamientos oncológicos y de la radioterapia en el seguimiento de las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, es de vital importancia, sobre todo para resolver los efectos adversos de estas terapias adyuvantes y paliativas (5).

Conclusiones

Las conclusiones en las estrategias de seguimiento del paciente con diagnóstico de cáncer de mama, podemos obtenerlas de la revisión de Rojas y colaboradores, quienes las establecen como pautas, estrategias de seguimiento menos intensivas basadas en exámenes clínicos periódicos y mamografías anuales, lo cual parece ser tan eficaz como los programas de vigilancia más intensivos (1).

El indicar más pruebas de laboratorio y radiológicas puede agregar información útil para los casos de mujeres sintomáticas, o en aquellos casos en que las visitas clínicas indiquen la necesidad de que se realicen más investigaciones (1).

Por otra parte, la participación de un médico general en la atención de seguimiento parece posible y adecuada, siempre que se organice de manera que se disponga de acceso a la atención hospitalaria cuando sea necesario (1).

Referencias

1. Rojas MP, Telaro E, Moschetti I, Coe L, Fossati R, Palli D, Rosselli Del Turco, Liberati A. Estrategias de seguimiento para mujeres bajo tratamiento con cáncer de mama precoz. La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 2.

2. Jacobs M, M van Dijk A, A de Kleijn H., Kiemeny L., Veerbeck L. Routine follow examinations in breast cancer patients have minimal impact of life expectancy: A simulation study. *Annals of Oncology*. 2001; 12:1107-1113.
3. International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. 6ª edición. En: Sobin LH, Wittekind Ch, editores. Wiley Editors; 2002.
4. James L Khatcheressiam; Antonio C. Wolff; Tomas J. Smith; et al. American Society of Oncology 2006 Update of the Breast Cancer Follow-Up and Management Guidelines in Adjuvant Setting. . *J Clin Oncol* 2006; 24: 5091-5097.
5. Grunfeld E, Dhesy-Thind S, Levine M: Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: Follow-up after treatment for breast cancer (summary of the 2005 update). *CMAJ* 172: 1319-1320,2005.
6. Hernández G, Arcia F, Acosta V, y col. Cáncer de mama estadios I y II, Reunión de Consenso. *Revista Venezolana de Oncología*. 2006; 18(2):125-133.
7. ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up of primary breast cáncer. *Annals of Oncology* 16 (supplement 1): 17-19 2005.
8. Carlson R; Allred C, Anderson Benjamin et al. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology Breast Cancer -v.1.2009*
9. De Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, et al: Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: A Meta analysis and systematic review. *J Clin Oncol* 22:4010-4018, 2004.
10. Palli D, Russo A, Saieva C, et al: Intensive vs. clinical follow-up after treatment of primary breast cancer: 10-years update of a randomized trial-National Research Council project on Breast cancer Follow-up. *JAMA* 281: 1586, 1999.
11. The GIVIO Investigators: Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients: A multicenter randomized controlled trial. *JAMA* 271:1587-1592, 1994.

12. Joseph E, Hyacinthe M, Lyman GH, et al: Evaluation of an intensive strategy for follow-up and surveillance of primary breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1999; 5: 522-528.
13. Berry DA, Cronin KA, Plevritis K. Effect of the screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1784-1792.
14. Brenner H, Hakulinen T. Are patients diagnosed with breast cancer before 50 years ever cured?. *J Clin Onc* 2004; 22:432-438
15. Pivot X, Asmar L, Hortobagyi GN. A retrospective study of first indicators of breast cancer recurrence. *Oncology* 2000; 50:185-190.

CAPÍTULO XXXVIII
ENFERMEDAD DE PAGET DE LA MAMA

RICARDO RAVELO PAGÉS
JOPSEMILY PEÑA COLMENARES

Alfred Velpeau en 1840 describió en Francia las características clínicas de una enfermedad erosiva del pezón. Más adelante, en 1854, Auguste Nélaton también reportó una observación de un carcinoma de la mama de lenta evolución que presentaba una erosión del pezón izquierdo con “células con excavaciones vesiculiformes”. Sin embargo, se reconoce que esta enfermedad fue descrita magistralmente por primera vez por Sir James Paget en 1874, en la observación de una serie de 15 pacientes con una lesión epidérmica maligna del pezón asociada a un carcinoma profundo de la mama.

Esta forma de presentación especial del cáncer mamario parece una dermatitis benigna del pezón y puede estar o no asociado a una masa. Está descrito como un eczema del pezón y con frecuencia es tratado por largos períodos con cremas tópicas. Puede presentarse de diferentes formas, pero la más común es una erosión granular crónica con sensación de ardor o prurito.

Representa poco más del 1 % de los carcinomas mamarios. Se presenta frecuentemente en postmenopáusicas, suele ser una lesión unilateral que afecta al pezón solamente, o puede estar acompañada de un carcinoma ductal *in situ* o infiltrante. Se describe como una enfermedad multifocal en 42-63 % de los casos (1).

Su incidencia se reporta en el rango del 1 al 4 por cada 100.000 mujeres. De forma excepcional puede ser bilateral asociada con carcinoma lobular *in situ*, e igualmente puede presentarse en el hombre (2).

Histogénesis

La histogénesis de esta enfermedad continúa siendo debatida y su comprensión es importante cuando se consideran las opciones terapéuticas. La teoría epidermotrópica es la más defendida en la actualidad y sugiere que las células de Paget pertenecen a un carcinoma ductal que ha emigrado de un parénquima mamario subyacente a la epidermis del pezón. La expresión similar de marcadores moleculares como HER2, ciclina D y Ki-67 tanto en

las células de Paget como en las del carcinoma subyacente apoyan la teoría de la diseminación intradérmica de un carcinoma ductal (3).

La teoría de la transformación *in situ*, en cambio, podría explicar el desarrollo de este desorden en pacientes en quienes no se ha encontrado un carcinoma mamario subyacente o cuando hay un carcinoma anatómicamente distante del complejo areola pezón. Las células de Paget, según esta teoría, se originan como células malignas de la epidermis del pezón independientemente de cualquier otro proceso patológico dentro del parénquima mamario (4). El carácter glandular de las células de Paget es incuestionable. La positividad frente al antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno epitelial apocrino (AEA), antígeno de membrana de los glóbulos blancos de la leche (HMFG), antígeno de membrana epitelial (EMA) y citoqueratinas de bajo peso molecular (CK7, PKK1, RGE53, entre otras) reafirman su estirpe glandular. Además, se describe la presencia de desmosomas entre las células de Paget y queratinocitos (5).

Es curiosa la existencia de una enfermedad de Paget extramamaria que se considera una entidad aparte, histológicamente idéntica pero con histogénesis totalmente distinta a la que se presenta en el pezón, que suele aparecer en el área genital en zonas de transición del epitelio mucoso al epitelio cutáneo queratinizado, donde hay gran cantidad de glándulas apocrinas ó células madre epiteliales. La expresión variable de antígenos por las células de Paget sugiere que las células madre pluripotenciales pueden sufrir una transformación maligna con capacidad de diferenciación ecrina o apocrina (6) (7).

Anatomía patológica

Como se ha comentado, la enfermedad de Paget es una afección de lenta evolución. En sus etapas iniciales en una lesión ductal *in situ* multifocal referida solamente a la piel del pezón y a los conductos galactóforos terminales, luego de varios años se manifiesta la invasión al estroma, asociándose una masa tumoral generalmente subareolar.

En la piel la presencia de las células de Paget establece el diagnóstico. Estas son de mayor tamaño que las células epidérmicas normales, con citoplasma eosinófilo finamente granular, núcleos hiper cromáticos, irregulares, y frecuentes mitosis. Pueden aparecer aisladas o en grupo, y característicamente no invaden la dermis a través de la membrana basal. En la epidermis

se observa acantolisis y ulceración, y en la dermis subyacente solo se encuentran cambios inflamatorios (ver figura 1).

En etapas evolutivas posteriores, estos cambios superficiales se desplazan profundamente al interior de los galactóforos terminales, permaneciendo intacta la membrana basal. Estos cambios neoplásicos se diseminan por vía intraductal hasta que aparecen focos de microinvasión que se extienden lentamente (8).

Los estudios de inmunohistoquímica son muy útiles en la enfermedad de Paget, ya que permiten un mejor diagnóstico diferencial. Típicamente se observa sobreexpresión de citoqueratinas de bajo peso molecular principalmente CK7 y la pérdida de expresión de cito queratinas de alto peso molecular tales como CK10, CK14 y CK20.

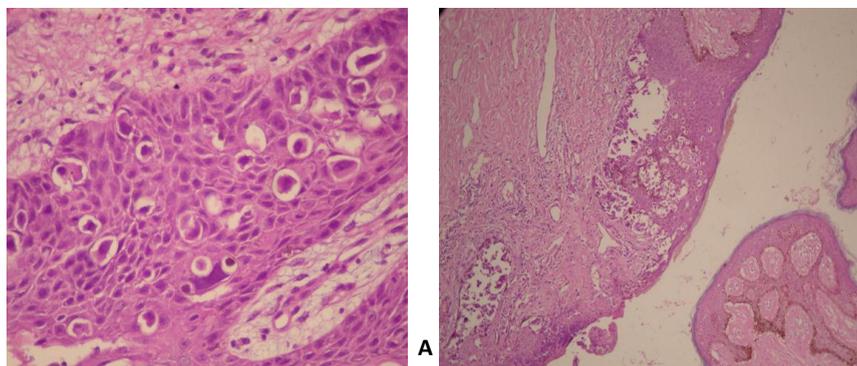


Figura 1 a y b. Aspecto histológico característico de la enfermedad de Paget de la mama (fotos cortesía Dra. Marthelena Acosta).

Las células de Paget suelen tener el mismo patrón inmunohistoquímico de las células del cáncer de mama que las acompañan, así tienen sobre expresión de antígeno carcinoembrionario, antígenos epiteliales de membrana y algunas mucinas. Ya que los tumores asociados a la enfermedad de Paget generalmente son pobremente diferenciados, los receptores de estrógeno (RE) y progesterona (RP) son frecuentemente negativos. CK7 y HER-2/neu son considerados marcadores específicos y sensibles en enfermedad de Paget (9).

Mori y colaboradores (10) encontraron una sobre expresión del oncogén RAS y p21 en enfermedad de Paget extramamaria. Las células de Paget expresan p53, p21, Ki-67, ciclina D1, receptores para andrógeno y HER-2/

neu. Estudios recientes han mostrado que también pueden expresar antígenos de diferenciación mamaria tales como NY-BR-1 (11).

Clasificación TNM y por estadios

La clasificación TNM del cáncer de la mama es una clasificación universalmente aceptada que desde 1959 es revisada y actualizada periódicamente por comités de expertos, según nuevos conocimientos, tecnologías y la mejor evidencia científica disponible. Tiene como objetivo fundamental crear un lenguaje común y una nomenclatura estándar que permita comparar los casos nuevos de carcinomas mamarios invasores o infiltrantes, así como los tumores *in situ* con o sin microinvasión. Igualmente, ha permitido racionalizar los tratamientos de acuerdo al pronóstico de cada paciente en particular.

El TNM ha sido una herramienta fundamental en la investigación del cáncer en general, puesto que ha permitido comparar series y cohortes de pacientes en diferentes momentos históricos, así como en centros y países distintos, dando paso a grandes estudios multicéntricos.

Es importante recalcar que al ser una clasificación básicamente anatómica, no tomaba en cuenta una serie de factores que a la luz de los conocimientos actuales tienen valor pronóstico y predictivo independiente. Factores como edad del paciente, tipo de cirugía realizada, márgenes de resección obtenidos, receptores hormonales, expresión de oncogenes y de genes supresores, cada vez son más importantes para tomar decisiones terapéuticas en las pacientes con cáncer de mama, mas aún cuando, gracias a la tecnología actual, podemos realizar diagnósticos cada vez más tempranos y precisos (12).

La octava edición de la clasificación por estadios del American Joint Committee on Cancer (AJCC) para cáncer de mama (13), conceptualmente es muy diferente a las ediciones anteriores debido a que se incorporan definitivamente, factores biológicos contemporáneos (biomarcadores) a la clasificación anatómica tradicional. Esta expresión de biomarcadores puede modificar el estadio TNM de la enfermedad, de esta manera, los receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP), factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), grado histológico y perfil genómico del tumor, son tomados en cuenta para definir pronóstico y determinar terapias.

La enfermedad de Paget del pezón es un carcinoma ductal *in situ* en sus inicios; por lo tanto, según el AJCC y la UICC (14) (15), siempre y cuando

no esté asociada a tumor infiltrante se categoriza como Tis, especificando entre paréntesis la forma especial de presentación es decir “Tis (paget)”.

En el caso de enfermedad asociada a tumor, se categoriza de acuerdo al tamaño del componente infiltrante del tumor, siempre especificando la forma especial “paget” entre paréntesis. Asimismo, el estatus axilar y la presencia de metástasis a distancia, así como otros parámetros de clasificación aceptados, son expresados de la forma habitual.

Presentación clínica

Las lesiones iniciales son muy inespecíficas, con la evolución, el pezón puede presentar erosión superficial y aparecer la situación clínica descrita por Paget de “dermatosis eczematiforme o psoriasiforme del pezón que acompaña a un carcinoma de mama”. Se caracteriza por una fase de molestias de sensibilidad, pequeña erosión, y puede existir una telorrea transparente o hemorrágica que mancha la ropa (ver figura 2).

Los síntomas clínicos típicos son el prurito en el pezón, ardor o sensación de quemazón. El proceso comienza con una placa eritematosa-escamosa circunscrita en el pezón de bordes precisos aunque algo sinuosos, que posteriormente avanza hacia la areola, e incluso si se deja evolucionar alcanza la piel de la mama circundante.

Evoluciona durante meses o incluso años y puede aparecer un enrojecimiento de la superficie del pezón, que es más liso de lo normal y que poco a poco se torna más rugoso, con engrosamiento de la epidermis para finalizar con erosión, a veces pigmentada o totalmente negra y al final con ulceraciones, quedando cubiertos el pezón y la areola por una costra que, al desprenderse exuda.

En la inspección se puede apreciar un pezón liso y enrojecido con exudación serosa o vesículas con costras o escamas. Al desprenderlas produce un derrame sanguinolento, signo que hace sospechar una enfermedad de Paget.

La exploración del resto de la mama puede resultar normal o puede palparse un tumor subyacente, a nivel retroareolar o a mayor distancia.

Como se mencionó antes, en sus etapas iniciales la enfermedad está confinada al epitelio del pezón e histológicamente es un carcinoma no invasivo, suele haber calcificaciones, pero no se demuestran masas en la imagenología. Después de una larga e incidiosa evolución es cuando el tumor se hace

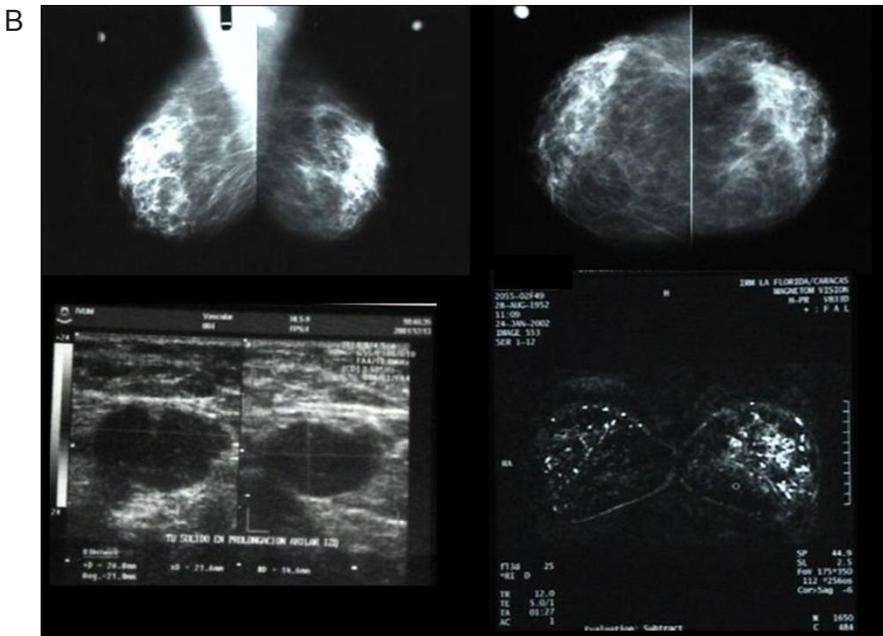


Figura 2 a y b.- Enfermedad de Paget de la mama en sus fases incipientes. Femenina de 50 años vista en 2002 con lesión ulcerativa en pezón izquierdo de 6 meses de evolución, sin masa palpable en mama y con una adenopatía axilar homolateral. La mamografía y la ecografía mamaria no demostraron lesiones focales, pero la RMN de ambas mamas mostró un aumento difuso de la captación del gadolínico con curva cinética sospechosa en mama izquierda. Se realizó una mastectomía radical modificada sin reconstrucción. La biopsia de la pieza quirúrgica demostró carcinoma ductal *in situ* extenso con microinvasión, los 12 ganglios axilares extirpados fueron negativos para malignidad.

invasivo y es entonces cuando se presentan masas generalmente retroareolares, en un principio no palpables y luego de varios años, detectables clínicamente e inclusive con adenopatías axilares.

La enfermedad de Paget de la mama masculina es excepcional, pero siempre debe ser tomada en cuenta cuando existan lesiones ulcerativas o destructivas del pezón (16) (17).

Diagnóstico

El diagnóstico oportuno de la enfermedad de Paget requiere del buen criterio clínico del médico que observa una alteración del complejo areola-pezón. El diagnóstico diferencial de la enfermedad hay que hacerlo con la dermatitis eczematosa del pezón, con psoriasis, hiperqueratosis del pezón, impétigo, papiloma ductal benigno, así como de un carcinoma epidermoide incipiente o un melanoma. Quizás el más complicado de realizar es el de la dermatitis eczematosa del pezón. En este caso, las lesiones son bilaterales, muy pruriginosas y secretantes. Tienen una respuesta rápida a la aplicación de corticoides tópicos. El adenoma del pezón y los papilomas pueden ulcerarse y confundirse con una enfermedad de Paget. La biopsia cutánea despeja cualquier duda diagnóstica.

Los estudios mamográficos, aunque no siempre positivos, deben ser realizados en todos los casos en que se sospeche la enfermedad. La mamografía puede demostrar microcalcificaciones subareolares o a distancia que traducen la existencia de un cáncer de mama. Es importante la detección de nódulos sólidos, a fin de registrar si existe un tumor subyacente. Otros hallazgos que pueden ser vistos en la mamografía son el engrosamiento de la piel y la retracción del pezón. Debemos recalcar que una mamografía negativa no excluye el diagnóstico, y si existe sospecha clínica de enfermedad de Paget se debe proceder a realizar la biopsia correspondiente.

Otros estudios de imágenes como la resonancia magnética nuclear y la tomografía por emisión de positrones han mostrado poca concordancia con los hallazgos histológicos de la enfermedad de Paget. Sin embargo, podrían ser útiles en la evaluación de la multifocalidad y la extensión de la enfermedad avanzada, así como en la selección de pacientes para cirugía preservadora (18) (19).

En este sentido, las pautas de la Red Nacional de Cáncer de los Estados Unidos (NCCN, por sus siglas en inglés) sugieren realizar resonancia magnética con gadolinio, cuando no hay evidencia clínica, ni por imágenes de

lesión focal en la mama y tenemos un diagnóstico de enfermedad de Paget del pezón (20). En nuestra práctica siempre la para consideramos antes de considerar la realización de cirugía conservadora.

La citología por impronta podría orientar el diagnóstico, pudiendo detectar las células de Paget que caracterizan la lesión. Estas son células grandes, ricas en mucina, rara vez contienen gránulos de melanina, el citoplasma es claro con grandes vacuolas que desplazan un núcleo atípico, grande e hiperromático.

Insistimos en que el diagnóstico definitivo lo suministra la biopsia de la piel del pezón, la cual debe ser tomada en forma de cuña de espesor completo e incluyendo piel sana. Siempre se debe realizar en forma diferida puesto que representa un reto para el patólogo. En esta, se mostrarán las células de Paget dentro de la epidermis del pezón. Estas células son grandes, redondas y con citoplasma pálido que se tiñe con PAS, los núcleos son hiperromáticos y es frecuente encontrar mitosis, además son fuertemente inmunoreactivas con citokeratina-7 (CK7). Estas células, que se encuentran infiltrando la capa basal de la epidermis en la elongación de las crestas interpapilares y en el estrato espinoso, se observan aisladas o en pequeñas agrupaciones (en perdigonada) y pueden llegar a los conductos mamarios. En la dermis puede apreciarse un infiltrado inflamatorio. Con la evolución del proceso estas células se acumulan en nidos que están situados sobre todo en la parte profunda de los procesos intrapapilares de la epidermis (ver figura 1).

Si existen lesiones focales asociadas, tales como masas, microcalcificaciones, cercanas o distantes, deben ser estudiadas simultáneamente a la toma de biopsia del pezón, de esta manera obtendremos la mayor información posible para planificar el tratamiento adecuado en cada caso. De esta manera, la evaluación de la axila mediante examen físico, ecografía, citología obtenida por punción aspiración con aguja fina ecoguiada y la biopsia de ganglio centinela axilar nos indicará la necesidad o no de realizar una disección axilar.

Tratamiento

Después de obtener un diagnóstico de certeza, precisando la extensión local y a distancia de la enfermedad de Paget, procederemos al tratamiento correspondiente. Es importante la confirmación y extensión del carcinoma ductal *in situ* presente, así como de carcinoma infiltrante y ganglios axilares metastásicos, lo que impactará negativamente en el pronóstico del caso.

El tratamiento preservador de la mama brinda altos índices de supervivencia libre de enfermedad además de un adecuado control local, lo que justifica la realización de este procedimiento en las etapas precoces. Los resultados con el manejo conservador de la mama sugieren que la radioterapia siempre debe ser complementaria a la cirugía, aun en el tratamiento de la enfermedad limitada al pezón (21) (22).



Figura 3.- Tratamiento Preservador en enfermedad de Paget de la mama. femenina de 49 años vista en 2009 con enfermedad de Paget y microcalcificaciones retroareolares. Se realizó cirugía preservadora con resección amplia y reconstrucción central de la mama + biopsia de ganglio centinela. La biopsia de la pieza quirúrgica demostró carcinoma ductal *in situ* con focos de microinvasión, el ganglio centinela fue negativo para malignidad. La foto muestra el resultado quirúrgico a la primera semana de la intervención.

En aquellos casos con un tumor subyacente se tratará de acuerdo con el TNM del tumor. Al ser considerada una enfermedad multifocal en la mayoría de los casos, la mastectomía con o sin reconstrucción inmediata seguida de quimio u hormonoterapia son los tratamientos más frecuentes (23). La cirugía conservadora será insuficiente en 75 % de las pacientes y la radioterapia es incapaz de controlar la enfermedad residual (1).

Como en todos los de casos de cáncer mamario, si no hay adenopatías clínicamente sospechosas, la disección axilar debe estar condicionada a la biopsia ganglio centinela. Como se mencionó anteriormente, en caso de adenopatías sospechosas a la ecografía, la punción con aguja fina ecoguiada es el procedimiento diagnóstico de elección para seleccionar las pacientes que irán a una biopsia de ganglio centinela. Si la biopsia de ganglio centinela es negativa, no se justifica realizar ningún otro tratamiento sobre la axila (9) (23).

La edad de la paciente, la presencia o ausencia de componente infiltrante, y por supuesto la presencia o ausencia de ganglios axilares metastáticos, determinan el pronóstico, por lo cual se deben indicar las terapias sistémicas correspondiente a cada caso. La quimioterapia primaria es una alternativa en los casos avanzados.

Pronóstico

El pronóstico de la enfermedad de Paget de la mama en ausencia de masas es bueno, con 85-100 % de sobrevida global a los 15 años siempre que no haya invasión (4) (24) (25). La mastectomía ofrece un excelente control local en estos casos; sin embargo, el tratamiento preservador con resección local amplia del complejo areola-pezones seguida de radioterapia es una alternativa en pacientes seleccionadas, con recurrencias locales menores del 15 % después de 15 años de seguimiento (21).

En cambio, cuando la enfermedad está asociada a un carcinoma infiltrante de la mama, se ha demostrado un peor pronóstico al comparar con controles correspondientes de cáncer mamario. Esto pudiera deberse a una mayor incidencia de carcinomas HER2 positivos (1), lo que sugiere que se requerirá un tratamiento local agresivo, así como terapia sistémica con quimioterapia u hormonoterapia específica a las características expresadas en cada tumor.

Cuando existen metástasis en los ganglios axilares, la sobrevida cae bruscamente y el pronóstico es mucho peor. Igualmente, cuando la enfermedad ocurre en hombres el pronóstico es pobre con una sobrevida a los cinco años entre 20-30 % (9).

Referencias

1. Kothari AS, Beechey-Newman N, Hamed H, Fentiman IS, D'Arrigo C, Hanby AM, et al. Paget's disease of the nipple: a multifocal manifestation of higher-risk disease. *Cancer*. 2002;95:1-7.
2. Chen CY, Sun LM, Anderson BO. Paget disease of the breast: changing patterns of incidence, clinical presentation, and treatment in the U.S. *Cancer*. 2006 Oct 1;107(7):1448-1458.
3. Fu W, Loboeki CA, Silberberg BK, Chelladurai M, Young SC. Molecular markers in Paget disease of the breast. *J Surg Oncol*. 2001 Jul;77(3):171-178.

4. Kollmorgen DR, Varanasi JS, Edge SB, Carson WE 3rd. Paget's disease of the breast: a 33-year experience. *J Am Coll Surg*. 1998 Aug;187(2):171-177.
5. Chaudary MA, Millis RR, Lane EB, et al. Paget's disease of the nipple: a ten year review including clinical, pathological and immunohistochemical findings. *Breast Cancer Res Treat*. 1986;8: 139-146.)
6. Filotico R, De Santis M, Filotico M. Morphologic and immunohistochemical observations on the mammary and extramammary Paget's disease: implications for the histogenesis. *Pathologica*. 1992 May-Jun;84(1091):275-285.
7. Ohnishi T, Shibuya S, Nemoto I, Koike S, Takizawa H, Suzuki T, Watanabe S. Evidence from mucin core protein expression that some Paget's disease on areola can be of extramammary-like histogenesis and part of multisite disease. *Br J Dermatol*. 2004 Sep;151(3):688-692.
8. Sakorafas GH, Blanchard K, Sarr MG, Farley DR. Paget's disease of the breast. *Cancer Treat Rev*. 2001 Feb;27(1):9-18.
9. Lopes Filho LL, Lopes IMRS, Lopes LRS, Enokihara MMSS, Michalany AO, Matsunaga N. Mammary and extramammary Paget's disease. *An Bras Dermatol*. 2015;90(2):225-231.
10. Mori O, Hachisuka H, Nakano S, Sasai Y, Shiku H. Expression for ras p21 in mammary and extramammary Paget's disease. *Arch Pathol Lab Med*. 1990;114:858-61.
11. Giger O, Caduff R, O'Meara A, Diener PA, Knuth A, Jäger D, et al. Frequent expression of the breast differentiation antigen NY-BR-1 in mammary and extramammary Paget's disease. *Pathol Int*. 2010;60:726-734.
12. Adepoju LJ, Symmans WF, Babiera GV, Singletary SE, Arun B, Sneige N, Pusztai L, Buchholz TA, Sahin A, Hunt KK, Meric-Bernstam F, Ross MI, Ames FC, Kuerer HM. Impact of concurrent proliferative high-risk lesions on the risk of ipsilateral breast carcinoma recurrence and contralateral breast carcinoma development in patients with ductal carcinoma in situ treated with breast-conserving therapy. *Cancer*. 2006 Jan 1;106(1):42-50.
13. Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC Cancer Staging Manual: Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2018 Jul;25(7):1783-1785. doi: 10.1245/s10434-018-6486-6. Epub 2018 Apr 18. PubMed PMID: □29671136.

14. Sinn HP, Helmchen B, Wittekind CH. [TNM classification of breast cancer: Changes and comments on the 7th edition.]. *Pathologe*. 2010 Sep;31(5):361-366.
15. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, Weaver DL, Winchester DJ, Hortobagyi GN. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jul 8;67(4):290-303. doi: 10.3322/caac.21393. Epub 2017 Mar 14. Erratum in: *CA Cancer J Clin*. 2017 Jul 8;67(4):345. PubMed PMID: □28294295
16. O'Sullivan ST, McGreal GT, Lyons A, Burke L, Geoghegan JG, Brady MP. Paget's disease of the breast in a man without underlying breast carcinoma. *J Clin Pathol*. 1994 Sep;47(9):851-852.
17. Lopes S, Vide J, Moreira E, Pinheiro J, Azevedo F. Paget disease of the male breast. *Dermatol Online J*. 2017 Apr 15;23(4). pii: 13030/qt0t89d-5dg. PubMed PMID: 28541881.
18. Haddad N, Ollivier L, Tardivon A, Thibault F, El Khoury C, Neuenschwander S. Usefulness of magnetic resonance imaging in Paget disease of the breast. *J Radiol*. 2007 Apr;88(4):579-584.
19. Echevarria JJ, Lopez-Ruiz JA, Martin D, Imaz I, Martin M. Usefulness of MRI in detecting occult breast cancer associated with Paget's disease of the nipple-areolar complex. *Br J Radiol*. 2004 Dec;77(924):1036-1039.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 2.2018 Breast cancer updates. Special situations: Paget's disease.
21. Marshall JK, Griffith KA, Haffty BG, Solin LJ, Vicini FA, McCormick B, Wazer DE, Recht A, Pierce LJ. Conservative management of Paget disease of the breast with radiotherapy: 10- and 15-year results. *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2142-2149.
22. Dominici LS, Lester S, Liao GS, et al. Current surgical approach to Paget's disease. *Am J Surg*. 2012;204:18-22.
23. Quintero C, Palacios L, Tejada A. Ganglio centinela en la enfermedad de Paget: a proposito de un caso. *Rev Vene Oncol*. 2008;20(4):213-215.
24. Dixon AR, Galea MH, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Paget's disease of the nipple. *Br J Surg*. 1991 Jun;78(6):722-723.
25. Salvadori B, Fariselli G, Saccozzi R. Analysis of 100 cases of Paget's disease of the breast. *Tumori*. 1976 Sep-Oct;62(5):529-535.

CAPÍTULO XXXIX

SARCOMAS DE LA MAMA

NINO FERRI N.¹
JOSEFINA LAMAS²
LESBIA CASTILLO S.³
FELICE FERRI⁴

¹ Profesor titular del Departamento Clínico Integral del Sur. Escuela de Medicina. Universidad de Carabobo. Mastólogo del Centro Médico “Dr. Rafael Guerra Méndez”, Valencia.

² Radiólogo, Coordinadora de la Unidad de Mamografía y Ecografía (IVM).

³ Anatomopatólogo del Centro Médico “Dr. Rafael Guerra Méndez”.

⁴ Médico Cirujano General. Departamento de Cirugía. Centro Médico “Dr. Rafael Guerra Méndez” Valencia.

Introducción

Los sarcomas de la glándula mamaria incluyen a un grupo raro de neoplasias malignas que se originan de las estructuras de soporte del tejido mamario, bien conocido como estroma glandular y no guarda ninguna relación con el componente epitelial, por lo que muchos autores excluyen de esta categoría algunas neoplasias como lo son el tumor filodes maligno, el carcinoma metaplásico, el dermatofibroma protuberans y los tumores desmoides.

El término sarcoma deriva del griego, que significa crecimiento carnososo. Fue descrito por primera vez por Chibelius en 1828. Su incidencia es muy baja, menos del 5 % de los sarcomas de partes blandas y menos 1 % de las neoplasias malignas de la mama. En la mayoría de los casos alcanzan grandes dimensiones entre 2 y 13 cm. Los subtipos histológicos son muy variados, abarcando cualquier estirpe celular presente en el estroma. Se tratan de tumores altamente agresivos, con tasas de recidiva local y mortalidad elevadas (1).

Las causas de su origen son siempre controvertidas y disimiles, los estudios genéticos de alguna variedad de sarcomas (rabdomiosarcoma alveolar, liposarcoma mixoide) han revelado la presencia de translocaciones cromosómicas. El antecedente de radioterapia puede originar a largo plazo un aumento del riesgo de angiosarcomas (2).

Incidencia

Diferentes autores coinciden en que se trata de un tipo muy infrecuente de neoplasia, ya que representa menos del 1 % de los casos a nivel de tumores malignos de la mama (3) (4) (5).

Entre 1910 y el año 2000, Adem efectuó un estudio retrospectivo en la Clínica Mayo encontrando 25 casos, con una incidencia de 0,1 % (6).

En Latinoamérica, específicamente en la ciudad de Buenos Aires, en el Instituto de Oncología Angel Roffo, se trataron 1.315 casos de tumores

malignos mamarios entre los años de 1999 y 2004, con solo 9 sarcomas, es decir 0,7 % (7).

En Venezuela, en una revisión del hospital Padre Machado de la ciudad de Caracas entre los años de 1988 y 2001, se diagnosticaron solo 7 pacientes con sarcoma mamario (8). En otra revisión del Instituto de Oncología Miguel Pérez Carreño de la ciudad de Valencia, entre los años de 1998 y 2003, de 856 casos de tumores malignos diagnosticados, se obtuvieron 6 pacientes, es decir 0,7 % (9). En nuestra experiencia de 25 años, de 1990 a 2014, fueron tratadas quirúrgicamente 650 pacientes con carcinoma mamario, obteniéndose solo 3 casos con sarcoma de la mama, es decir 0,46 %.

Clínica

Usualmente se presentan como tumoraciones de gran tamaño, de bordes usualmente bien delimitados, muchas veces multilobulados, generalmente indoloras, sin retracción de piel, al inicio pueden tener un crecimiento rápido o bien pudieran tener un crecimiento lento, pero luego pueden alcanzar grandes dimensiones (10). Las mujeres más afectadas promedian entre los 40 y los 45 años de edad, con rangos etarios amplios, y suelen medir la mayoría por encima de los 5 cm de diámetro, describiéndose casos de lesiones mayores de 20 cms (ver figura 1).



Figura 1. Paciente femenina de 62 años de edad, con tumoración en mama izquierda, de lenta evolución compatible con sarcoma.

Los sarcomas tienden a crecer a lo largo de las zonas de menor resistencia y lo hacen en forma expansiva, creando muchas veces edema, y una pseudo cápsula en el tejido sano circundante, pudiendo a veces confundirse con una lesión benigna (11).

Nunca hay telorrea, tampoco bilateralidad y usualmente no existe compromiso ganglionar, ya que la vía de diseminación predilecta de estos tumores es la vía hemática, siendo el pulmón, hígado, huesos y sistema nervioso central, los sitios más frecuentes de metástasis. Aunque la diseminación por vía linfática no está considerada en esta patología, en el Instituto Europeo de Oncología fue publicado como una rareza, una paciente de 65 años con sarcoma y metástasis ganglionar axilar a los seis meses posterior al tratamiento quirúrgico (12).

Clasificación

Clásicamente los sarcomas se clasifican según el tipo de tejido en el cual se originan y en la mama, al igual que el resto del organismo, además del tipo histológico, los sarcomas se pueden clasificar según el grado de diferenciación, por lo cual se combina el número de mitosis por 10 campos microscópicos de gran aumento, con el pleomorfismo nuclear, la presencia o ausencia de necrosis, y las características del margen de la lesión (13).

Los sarcomas de bajo grado tienen menos de 5 mitosis por 10 campos de gran aumento, con celularidad moderada, escaso pleomorfismo, sin necrosis y con margen expansivo. Los sarcomas de alto grado en cambio, presentan más de 5 mitosis por 10 campos de gran aumento, son densamente celulares, con atipias, necrosis y márgenes infiltrantes. Las lesiones de grado intermedio corresponden a las lesiones de bajo grado con presencia de necrosis focales y márgenes con áreas de infiltración (14).

Los sarcomas de mama podemos clasificarlos según el tipo de tejido involucrado, en la literatura se encuentran publicados una gran variedad de ellos, siendo los más comunes: fibrosarcomas (15), histiocitoma fibroso maligno (16), angiosarcoma (17), hemangiopericitoma (18), liposarcoma (19), osteosarcoma (20), rhabdomyosarcoma (21), leiomyosarcoma (22), condrosarcoma (23), schwannoma maligno (24) (ver tabla 1).

Diagnóstico

La imagenología no es patognomónica y muchas veces las imágenes tienden a simular una neoplasia benigna, favoreciendo esta situación un retardo en el tratamiento. La mamografía reporta masas de gran tamaño con bordes nítidos, no hay espiculaciones, tampoco presencia de microcalcificaciones (ver figura 2).



Figura 2 Mamografía digital de la paciente anterior, con característica de sarcoma, lesión grande densa con bordes bastante definidos en mama izquierda.

Tabla 1
SARCOMAS MAMARIOS

CLASIFICACIÓN
<p><u>Lesiones monofásicas</u></p> <p>Fibrosarcoma</p> <p>Histiocitoma fibroso maligno</p> <p> a) Pleomórfico b) Mixoide c) Células gigantes d) Xantomatoso</p> <p>Angiosarcoma</p> <p>Hemangiopericitoma</p> <p>Liposarcoma</p> <p> a) Bien diferenciado b) Mixoide c) Poco diferenciado</p> <p> d) Pleomórfico e) Desdiferenciado</p> <p>Osteosarcoma</p> <p>Rabdomiosarcoma</p> <p> a) Embrionario b) Células fusiformes c) Alveolar d) Pleomórfico</p> <p>Leiomiomasarcoma</p> <p>Condrosarcoma</p> <p> a) Bien diferenciado b) Mixoide c) Mesenquimático</p> <p>Schwannoma maligno</p> <p>Neurofibromasarcoma</p>
<p><u>Lesiones bifásicas</u></p> <p>Carcinosarcoma (Tumor metaplásico)</p> <p>Sarcoma originado de tumor filodes</p> <p>Sarcoma del estroma periductal</p>

El ultrasonido confirma el carácter sólido de las lesiones, bien delimitadas, sin signos de sospecha, no se visualizan zona hiperrefringentes, o sombras acústicas, algunas veces pueden detectarse zonas de necrosis centrales, al dopler se puede apreciar una alta vascularidad, mucho más marcada en los angiosarcomas, ya que pueden presentar vasos anómalos (14).

La RMN con contraste es de gran utilidad en estas lesiones, ya que la alta vascularidad realza las imágenes en fases tempranas y tardías del estudio, principalmente en las lesiones de gran tamaño (25).

La punción con aguja fina no es recomendable, prefiriéndose la biopsia con aguja de corte grueso, aunque muchas veces es necesario el estudio de todo el espécimen quirúrgico para el diagnóstico definitivo. A la hematoxilina-eosina, podemos evidenciar abundantes células fusiformes con atipias marcadas (ver figura 3). La inmunohistoquímica juega un rol preponderante. Los sarcomas mamarios presentan negatividad a los receptores hormonales y de membrana, es decir, son lesiones triples negativo, con ausencia de inmunoreactividad a la Citoqueratina, lo que confirma una ausencia de relación entre las células tumorales y las células epiteliales mamarias. Los hallazgos de positividad a la Vimentina dan el inmunofenotipo propio del sarcoma (7) (26) (ver tabla 2).

Tabla 2
PERFIL INMUNOHISTOQUIMICO DE LOS SARCOMAS (7)

TIPO TUMORAL	FENOTIPO
Leiomiomasarcoma	vimentina, actina musculo liso
Liposarcoma	vimentina, proteina S100
Sarcoma Fibromixoide	vimentina, CD 34, Factor XIIIa
Angiosarcoma	vimentina, CD 34, Calponina
Dermatofibrosarcoma	vimentina, CD 34, Calponina
Swannoma maligno	vimentina, proteina S100, colágeno IV, Factor XIIIa
Osteosarcoma	vimentina

El 75 % de las pacientes presentan sobre-expresión de la proteína p53, igualmente por existir fracciones de crecimiento elevadas, es frecuente conseguir aumentado los valores del marcador Ki67 (27).

La inmunohistoquímica, en definitiva, es sumamente indispensable para diferenciar los sarcomas de las neoplasias sarcomatoides como lo son el tumor metaplásico y el tumor filodes maligno, ya que estos últimos son bi-fásicos, es decir, presentan algún grado de componente epitelial.

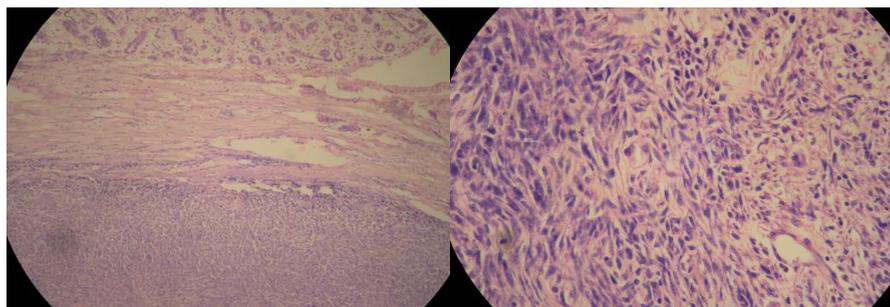


Figura 3. Proliferación de células fusiformes características con atipias marcadas. Corresponde a paciente femenina de 35 años tratada en el año 2005 fallecida con metástasis pulmonar a los 28 meses.

Tratamiento

El pilar del tratamiento recae en la cirugía, pudiendo efectuarse desde resecciones parciales amplias hasta mastectomías totales, la elección de la cirugía dependerá del tamaño tumoral, la relación mama tumor, el histotipo y grado nuclear e histológico.

Generalmente, las lesiones menores de 5 cm pueden ser tratadas con mastectomías parciales, siempre y cuando se obtengan márgenes amplios y negativos. Para las lesiones mayores, la mastectomía total es imprescindible, no resulta necesaria en esta patología la disección axilar, ya que en diferentes series se ha confirmado una ausencia de compromiso linfático axilar, ya que como sabemos, la vía de diseminación preferente de estos tumores es la hemática (28) (29) (30).

Los tumores localmente avanzados van a requerir de un manejo neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia. La quimioterapia adyuvante va a estar indicada en los tumores de alto grado y lesiones de gran tamaño, los esquemas estarán centrados en el uso de doxorubicina e ifosfamida, la respuesta a estos fármacos resulta ser variable, siendo los únicos que superan un 20 % de respuestas. Un gran panorama se abre con el uso de inhibidores de la tirosina cinasa; sin embargo, la casuística es muy escasa para tener suficientes evidencias de un verdadero beneficio.

La radioterapia es de utilidad relativa, está indicada en tumores de gran tamaño, en pacientes con tratamientos de mastectomía parcial y en pacientes con márgenes estrechos, todo esto con el fin de lograr un mejor control local, lamentablemente no todos los sarcomas son sensibles a este tipo de tratamiento (31).

Pronóstico

Se trata de una neoplasia altamente maligna donde hay pocos estudios, motivado afortunadamente a la escasa frecuencia de la misma. Los factores pronósticos más relevantes, como lo hemos mencionado anteriormente, son el tipo histológico, el grado de diferenciación, el tamaño tumoral, y el estado de los márgenes.

En un estudio de Blanchard en la Clínica Mayo, efectuado en forma retrospectiva, se analizaron 34 casos entre 1975 y el año 2001. De ellas, 28 de las pacientes fueron sometidas a mastectomía total y 6 a mastectomía parcial, todas fueron irradiadas, 68 % presentaron recidiva local y 65 % fallecieron de la enfermedad, la media del tamaño tumoral asociado a supervivencia fue de 4,2 +/- 0,7 cm comparado con 8,1 +/-1,2 cm de tamaño en las fallecidas (32).

Fields en la Universidad de Washington revisó 13 pacientes tratadas entre 1986 y el año 2006. A 10 de ellas se le realizó mastectomía total y a 3, mastectomía parcial, 7 (53,8 %) presentaron recidiva local, 8 (61,5 %) fallecieron de la enfermedad, la supervivencia fue relacionada con lesiones menores de 5 cm (33).

Al evaluar pronóstico, no podemos dejar de mencionar el valor de la proteína P53, en el estudio efectuado en el hospital AC Camargo de Sao Paulo, Brasil, donde fueron revisados los bloques de 30 pacientes con sarcoma mamario (19 fibrosarcomas, 9 fibrohistiocitomas malignos y 2 liposarcomas) tratadas entre los años de 1955 y 1990. Ellos encontraron una sobre-expresión de p53 en el 75 % de los casos que desarrollaron recidiva local, y en 77 % de las pacientes que presentaron enfermedad metastásica, la media de seguimiento fue de 113 meses, la supervivencia fue de 55,1 % y de ellas 92,3 % fueron p53 negativas, concluyéndose que esta prueba es de utilidad pronóstica en esta patología (27).

Si sumamos las dos series nacionales mayores publicadas, pertenecientes al hospital Oncológico Padre Machado de Caracas (7 pacientes) y al

Instituto de Oncología Miguel Pérez Carreño de Valencia (6 pacientes), tenemos en total 13 casos, con una mortalidad de 9 pacientes, es decir el 69,2 % (8) (9).

En relación con nuestras tres pacientes, dos fueron tratadas con mastectomía total y otra con mastectomía parcial, todas recibieron quimioterapia y radioterapia, la paciente tratada con mastectomía parcial desarrolló recidiva local y luego a distancia, dos de ellas presentaron metástasis en pulmón, fallecieron las dos en menos de 3 años, solo una se mantiene libre de enfermedad (ver figura 4).



Figura 4. Metástasis pulmonares múltiples bilaterales, típicas en los sarcomas de mama.

Referencias

1. Kumar S, Sharma J, Ralli M, Singh G, Kalyan S, Sen R. Primary stromal sarcoma of breast: A rare Entity. *Iran J Pathol.* 2016 Fall; 11(5): 469-473.
2. Blanchard DK, Reynolds C, Grant CS, Farley DR, Donohue JH. Radiation-induced breast sarcoma. *Am J Surg.* 2002 Oct; 184(4):356-358.
3. Teo T, Wee SB. Clinically “benign” breast lumps: sarcoma in hiding? Case reports and literature review. *Ann Acad Med Singapore.* 2004 mar; 33(2):270-274.
4. Ramia JM, Pardo R, Padilla D, Ortega A, López A, Cubo J. Sarcoma estromal de mama. *Cir Esp.* 2000; 67:313-314.

5. O'Donnell ME, McCavert M, Carson J, Mullan F, Whiteside M, Gars-tin W. Non epithelial malignancies and metastatic tumors of the breast. *Ulster Med J.* 2009 May; 78(2):237-241.
6. Adem C, Reynolds C, Ingle IN, Nascimento AG. Primary breast sarcoma: clinicopathologic series from the Mayo Clinic and review of the literature. *Br J Cancer.* 2004 Jul19; 91(2):237-41
7. Chirife A, Bello L, Celeste F, Giménez L, Gorostidy S. Sarcomas pri-marios de mama. *Medicina (Buenos Aires)* 2006; 66:135-138.
8. Rodríguez A, Lalsie R, Barrios G, Briceño J, Parada D, Cristiani A. Sarcoma de la mama. *Rev Venez Oncol.* 2002; 14(4):198-201.
9. Saldivia F, Vegas Y, Mora A, Borges A, Pérez R, Mora E. Experiencia en el tratamiento de los sarcomas de novo: En la glándula mamaria. *Rev Venez Oncol.* 2005; 17(1): 34-40.
10. Pencavel TD, Hayes A. Breast sarcoma a review of diagnosis and ma-nagement. *Int J Surg.* 2009 feb. ;(1):20-23.
11. Díaz J, Vilca E. Cuadro clínico patológico y supervivencia en pacientes con sarcoma de mama. *Ginecol Obstet. (Peru)* 1991; 45(3):172-178.
12. Diaz JA, Gatti G, Vento AR, Galimberti V, Intra M, De Almeida R, Pru-neri G, Luini A. Report on a case of breast sarcoma metastatic to the axillary lymph nodes. *Tumori.* 2006 Mar-Apr; 92(2):188-190.
13. Tavassoli F. *Pathology of the breast.* 2nd edition. New York. Appleton & Lange; 2000:700-722.
14. Fabregas R, Tresserra F, Salas F, Feu J, López L. Sarcomas mamarios. En: Fernández-Cid editor. *Mastologia* 2da edición. Barcelona. Masson; 2000. p.763-777.
15. Lee JY, Kim DB, Kwak BS, Kim EJ. Primary fibrosarcoma of the breast: a case report. *J Breast Cancer.* 2011 Jun; 14(2):156-159.
16. Kaswans S, Gatmaitan PT, Garguitog A. Primary malignant fibrous his-tiocytoma of the breast. *Am J Surg* 2009 Jan; 75(1):81-82.
17. Aljohani B, Al-Twajeri T, Alameer A, Alzaydi T, Alawwad S, Anwar I, Alshabanh M, Tulba A, Almalik O. Clinicopathological features of breast angiosarcoma: a 16 years single-intitution experience. *Int, J, Surg Case Rep.* 2017; 37:211-215.

18. Baker GM, Schnitt SJ. Vascular lesions of the breast. *Semin Diagn Pathol.* 2017 Sep; 34(5):410-419.
19. Rowe JJ, Cheah AL, Calhoun BC. Lipomatous tumors of the breast: A contemporary review. *Semin Diagn Pathol.* 2017 Sep;34(5):453-461.
20. Murakami S, Isozaki H, Shou T, Sakai K, Yamamoto Y, Oomori M, Toyoda H. Primary osteosarcoma of the breast. *Pathol Int.* 2009 Feb; 59(2):111-115.
21. Da Silva BB, Lopes-Costa PT, Dos Santos LG, Pires CG, Correa-Lima MV. Primary embrional rhabdomyosarcoma of the breast. *South Med.* 2007 Feb; 100(2):226-227.
22. Cobanoglu B, Sezer M, Karabulut P, Ozer S, Murat A. Primary leiomyosarcoma of the breast. *Breast J.* 2009 Jul-Aug; 15(4):423-425.
23. De Padua H, Bhandan TP. Primary mesenchymal chondrosarcoma of the breast. *Indian J Pathol Microbiol.* 2009 Jan-Mar; 52(1):129-130.
24. Berrada R, Chahtane A, Lakhdar A, Elhanchi T, Ferhati D, Baidade A. Malignant Schwannoma of the breast. A case report. *J Gynecol Obstet Biol Reprod. (Paris)* 1998 Jun;27(4):441-444.
25. Kikawa Y, Konishi Y, Nakamoto Y, Harada T, Takeo M. Angiosarcoma of the breast specific findings of MRI. *Breast Cancer.* 2006; 13(4):369-373.
26. Godayol F, Olivar C, Aguiar R, Pesci-Feltri A, Nakhal H. Sarcoma osteogénico de la mama. *Rev Venez Oncol.* 2002; 14(2):93-99.
27. Maciel S, Viegas LC, Nonogaki S, Nishimoto I, Abrao FS, Marao MI Brentani M. P53 expression is a factor for prognostic assessment in breast sarcoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2002. Feb; 71(3):193-202.
28. Lum YW, Jacobs L. Primary breast Sarcoma. *Surg Clin North Am.* 2008 Jun; 88(3):559-570.
29. Pandey M, Mathew A, Abraham EK, Rajan B. Primary Sarcoma of the breast. *J Surg Oncol.* 2004 Sep 1; 87(3):121-125.
30. Malard Y, De Lara CT, MacGrogan G, Bussieres E, Avril A, Picot V, Bui B, Coindre JM. Primary breast sarcoma. A retrospective study of 42 patients treated at the Bergonie Institute during a 32 year period. *J Gynecol Obstet Biol Reprod. (Paris).* 2004 Nov; 33(7):589-99.

31. Alabassi A, Fentiman IS. Sarcomas of the breast. *Int J Clin pract.* 2003 Dec; 57(10):886-889.
32. Blanchard DK, Reynolds C, Grant CS, Farley DR, Donohue JH. Radiation-induced breast sarcoma. *Am J Surg.* 2002 Oct; 184(4):356-358
33. Fields RC, Aft RL, Gillanders WE, Eberlein TJ, Margenthaler JA. Treatment and outcomes of patients with primary breast sarcoma. *Am J Surg.* 2008 Oct; 196(4):559-561.

CAPÍTULO XL
CÁNCER DE MAMA Y EMBARAZO

FRANCISCO ARCIA ROMERO
RICARDO RAVELO PAGÉS

Se considera cáncer de mama asociado a embarazo a aquel que se diagnostica durante el embarazo y hasta un año postparto (1). Menos del 20 % de los cánceres de la mama se desarrollan en mujeres en edad fértil. La época de mayor paridad es entre 20 y 33 años y la del cáncer de mama es por encima de los 50 años; por lo cual, la coincidencia de cáncer de mama durante el embarazo o lactancia es poco frecuente: 1,6 a 3,8 % de la totalidad de estas neoplasias. Sin embargo, el cáncer de mama es la enfermedad maligna más común durante el embarazo y se espera que aumente en incidencia debido al retardo en el inicio de la maternidad (2).

En Venezuela se presenta 1 caso por cada 30.000 embarazos (3). En el hospital Oncológico Padre Machado entre 1988 y 1993 fueron tratadas por cáncer de mama 1.108 pacientes, de las cuales 10 tenían un embarazo en curso (0,90 %), con una edad media de 34,6 años (4).

Esta coincidencia ha planteado problemas de índole diagnóstica, terapéutica, ética, religiosa y social, sobre todo cuando se ha propuesto la posible necesidad de un aborto terapéutico.

Con base en el conocimiento que se tiene de la biología del cáncer de mama, debemos suponer que el tumor que se manifiesta durante el embarazo tiene meses, o hasta 5 años de evolución antes de la concepción. Tradicionalmente se ha aceptado que el pronóstico es peor, atribuyéndole a los cambios hormonales una mayor agresividad del cáncer durante el embarazo y a una mayor frecuencia de Ca. Inflamatorio, que no se ha demostrado. Si tiene influencia la edad y se acepta que el pronóstico es peor en las mujeres jóvenes que en las de más edad.

El cáncer de mama se diagnostica con más frecuencia en el período post-partum que durante el embarazo. El retraso en el diagnóstico es de 1 a 6,3 meses durante el embarazo y de más de 16 meses durante la lactancia. El retraso diagnóstico frecuentemente determina metástasis en ganglios axilares y tumores de alto grado, que empeoran el pronóstico (1). También tiene importancia el temor a aplicar terapias más agresivas durante el embarazo. En una revisión efectuada en el Instituto Oncológico Luis Razetti se llegó a

la conclusión de que el pronóstico es semejante al de las pacientes no embarazadas de la misma edad y estadio de la enfermedad (5).

Los datos epidemiológicos indican que el cáncer de mama durante la lactancia es más agresivo, lo que se traduce en una elevación de la mortalidad por causa específica. Además, las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama antes del año del parto tienen un menor tiempo de recurrencias y mayor frecuencia de metástasis a distancia. El microambiente durante la lactancia es un promotor de la progresión tumoral. Los cambios lactacionales de las células adiposas de la mama expresan altos niveles de citokinas inflamatorias que son altamente angiogénicas y promueven el crecimiento tumoral (6).

Pesquisa

Es recomendable un programa que comience con una adecuada anamnesis insistiendo en los factores de riesgo, examen clínico, que reconozca una masa mamaria en la primera consulta prenatal antes de que los cambios fisiológicos de la mama la oculten, dar instrucciones para autoexamen, nueva evaluación clínica en las consultas de control. Ultrasonido mamario de alta resolución, biopsia por punción con aguja gruesa de cualquier nódulo sólido o extirpación biopsia de lesiones dudosas (7).

Las mujeres portadoras de mutaciones BRCA 1 y 2 no parecen estar protegidas del cáncer de mama por un embarazo temprano; sin embargo, no poseen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama asociado a embarazo cuando comparamos con las mujeres no portadoras (8).

En caso de alguna sospecha de cáncer, nunca deben posponerse los estudios. El retraso en el diagnóstico contribuye a que haya mayor proporción de pacientes con Ca. Localmente Avanzado (9). Esto explica, en parte, el peor pronóstico durante el embarazo y lactancia, se calcula que por cada mes que se retarda el tratamiento, se incrementa al doble el riesgo de metástasis axilares (10).

Diagnóstico

Síntomas y signos

Como se ha insistido, influyen muchos factores para retrasar el diagnóstico clínico. Unos son inherentes a la paciente, por temor, negligencia, o no

darle importancia al síntoma, otros son atribuibles al médico, por no examinar la mama en la consulta prenatal o puerperal, también por dificultad del examen debido a los cambios fisiológicos del embarazo y la lactancia.

La manifestación más frecuentemente reportada es un nódulo con induración, o cambios de consistencia, de difícil interpretación, como ya se mencionó. Esporádicamente hay secreción sanguinolenta o sero-sanguinolenta, que generalmente no llama la atención en una mama fisiológicamente secretante.

Ultrasonido

El ultrasonido es la primera modalidad de imágenes recomendada después del examen físico. Con los transductores de alta frecuencia 7,5 ,10 más MHz, pueden encontrarse nódulos sólidos, con bordes poco definidos, irregulares o francamente infiltrantes, puede presentarse ruptura de la interfase, con ecos heterogéneos en su interior, o simplemente se observa una sombra acústica sin diferenciarse una imagen nodular. También puede ser confusa la interpretación de la imagen ecográfica por las características del tejido circundante, hay la posibilidad de no reconocer las microcalcificaciones agrupadas que caracterizan al cáncer. Las calcificaciones gruesas de las lesiones benignas, son fácilmente visibles.

Mamografía

La mamografía se usa poco durante el embarazo y lactancia debido al aumento de la densidad mamaria, y la ansiedad que origina en el explorador y la paciente, por el riesgo de irradiación al feto, que puede constituir un problema en las primeras diez semanas, periodo de implantación y organogénesis. Posteriormente no es así, sobre todo con los equipos actuales de alta resolución, baja dosis de radiación y posibilidad de protección del abdomen y pelvis. Puede ser dolorosa porque la mama está estimulada por hormonas en preparación de la lactancia.

La mama con un alto contenido glandular, edematosa, con sistema acinar y ductal distendido por la secreción es muy radio opaca y por tanto, la mamografía en general es poco útil para identificar nódulos o focos de calcificaciones pequeñas.

En mujeres embarazadas o lactantes, con alta sospecha de cáncer de mama, la mamografía puede complementar al ultrasonido para evaluar la extensión de la enfermedad y descartar enfermedad bilateral; sin embargo,

ha demostrado tener una alta tasa de falsos negativos (25 %) y una sensibilidad entre 63 y 78 % (10).

Resonancia magnética

La utilidad del uso de la resonancia magnética es controversial durante el embarazo y la lactancia debido a los cambios fisiológicos. El uso del gadolinio está contraindicado durante el embarazo, ya que se observan anomalías fetales en ratas expuestas a este compuesto (8).

Por tanto, no se recomienda durante el embarazo, aunque en mujeres lactantes en condiciones especiales de duda diagnóstica, portadoras de implantes mamarios, etc. podría tener alguna indicación.

Punción con aguja fina

Es un procedimiento sencillo, de riesgo mínimo, muy útil para diferenciar lesiones sólidas de las de contenido líquido, hoy en día el uso de la ecsonografía como guía nos ayuda a realizarla con mayor seguridad y certeza a pesar de las características anatómicas de la mama. La interpretación del estudio citológico es difícil, en un tejido con alto contenido celular, con células acinares con núcleos grandes y nucléolos prominentes. Puede conducir a un diagnóstico falso positivo de malignidad.

Punción de aguja gruesa

La biopsia con aguja gruesa es el estándar de oro para el diagnóstico histológico del cáncer de mama durante el embarazo y la lactancia. Permite obtener fragmentos representativos del tejido. El uso del ecsonograma permite la toma de mejores muestras para evitar el tejido necrótico en tumores voluminosos. El riesgo de observar una fistula de leche después de una biopsia con aguja es realmente bajo (11).

Biopsia a cielo abierto

Es un procedimiento que da el diagnóstico definitivo en caso de dudas. Puede hacerse con anestesia general con riesgo mínimo para el curso del embarazo. Sin embargo, debido a los riesgos fetales, preferimos hacerla con anestesia local y sedación, en un quirófano con todos los recursos a mano, lo que nos permite cubrir cualquier eventualidad que pueda presentarse.

El riesgo de fistula láctea es muy reducido en lesiones periféricas, aunque puede presentarse en lesiones centrales y profundas, por lo que algunos autores sugieren suprimir la lactancia en el preoperatorio.

Anatomía patológica

El aspecto macroscópico característico del carcinoma infiltrante es un nódulo de color blanco-grisáceo con límites mal definidos, consistencia dura, con estrías fibrosas y de tamaño variable. Hay una gran variedad de patrones microscópicos del carcinoma infiltrante. En general, las células son grandes, con citoplasma eosinófilo en regular cantidad, núcleos con cromatina densa, actividad mitótica anormal y nucléolos prominentes.

Las pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo tienden a tener tumores de mayor grado nuclear que muestran invasión linfovascular, así como una menor incidencia de receptores hormonales positivos (8) (12).

Tratamiento

Las decisiones terapéuticas siempre tienen como base el momento de evolución del embarazo y el estadio clínico de la enfermedad. Cada paciente debe ser estudiada y tratada de manera individual. El manejo del postparto es similar a las mujeres no embarazadas con cáncer de mama. La consideración del bienestar fetal es crítico en la toma de decisiones acerca del tratamiento. En estos casos toma particular importancia el trabajo de un equipo médico multidisciplinario en el cual actúen, por lo menos, gineco-obstetra, cirujano, oncólogo médico y radioterapeuta (12) (13).

Las mujeres con cáncer de mama diagnosticado durante el embarazo pueden recibir tratamiento comparable con las no embarazadas, con sobrevividas similares cuando se comparan por estadio clínico en el momento del diagnóstico (14). Mathelin C y colaboradores hicieron el seguimiento para comparación de 40 pacientes con cáncer de mama asociado a embarazo, y 61 pacientes con cáncer infiltrativo de la mama sin embarazo. Aunque el tamaño del tumor, grado y tipo, y la invasión linfovascular y ganglios infiltrados eran similares, las pacientes no embarazadas tuvieron mejor supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. La evolución de las pacientes con embarazo en curso fue peor que las pacientes post-partum (9) (15). La interrupción del embarazo no juega ningún papel en la evolución del cáncer y en general no se recomienda, aunque puede ser preferible en mujeres de alto riesgo (16).

La cirugía puede ser practicada con seguridad en la embarazada y es el tratamiento de elección en los estadios tempranos. Se recomienda suprimir la lactancia para disminuir el tamaño y la vascularización de la mama, tomando en cuenta que los cambios lactacionales persisten hasta meses

después. Es un método terapéutico seguro en todos los trimestres del embarazo con bajo riesgo de muerte fetal. La mastectomía total con o sin disección axilar es el método quirúrgico de elección. Aunque es posible realizar cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama asociado al embarazo, esta alternativa debe ser discutida ampliamente con la paciente (17).

El manejo más común de la axila en mujeres con cáncer de mama asociado a embarazo es la disección axilar de dos niveles; sin embargo, en pacientes con carcinoma en estadios tempranos se puede realizar biopsia de ganglio centinela (16).

La radioterapia se contraindica durante el embarazo por el potencial daño fetal. En casos extremos se debe discutir el riesgo-beneficio con la madre (14) (18).

La quimioterapia puede ocasionar malformaciones fetales si se administra en el primer trimestre. Los antagonistas de los folatos como el Methotrexato son particularmente tóxicos.

Existe suficiente evidencia de que la quimioterapia con base en antraciclina, ciclofosfamida, methotrexato, fluoracilo y taxanos se puede administrar con seguridad en el segundo y tercer trimestre del embarazo, sin consecuencias adversas para la madre y el neonato (19).

En el Instituto Oncológico Luis Razetti el 75 % de las pacientes recibieron quimioterapia, siendo los esquemas más utilizados CAF (Ciclofosfamida, Adriblastina y Fluoracilo) y CMF (Ciclofosfamida, Methotrexato y Fluoracilo), no encontrándose evidencia de anomalías en los productos de gestación (5). Para Cardonick y colaboradores la mayoría de los niños que fueron expuestos a quimioterapia en útero no demostraron complicaciones, la rata de malformaciones no fue mayor que en la población general (14).

La administración de Taxanos y Vinorelbina es factible durante el segundo y tercer trimestre del embarazo con un perfil de toxicidad favorable y que la P-glicoproteína placentaria puede prevenir la transferencia trasplacentaria. En contraste, los agentes anti Her 2 pueden alterar el desarrollo normal del riñón fetal y se deben evitar durante el embarazo (20).

En mujeres embarazadas con cáncer de mama es preferible el parto vaginal debido a su baja morbilidad. La cesárea debe evitarse a menos que haya una clara indicación obstétrica. La profilaxis de la trombosis venosa profunda está recomendada en todos los casos (21).

Tratamiento en el primer trimestre del embarazo

Estadio I y II

Es necesario realizar estudios sistémicos para descartar diseminación. Los procedimientos diagnósticos con radiación casi nunca afectan al feto, a no ser que sean múltiples. Dosis menores a 100 mGy (10 rad) no aumentan la incidencia de malformaciones fetales, con dosis de 200-500 mGy se debe evaluar el tipo y el tiempo de exposición, pero las mayores de 500 (50 rad) representan un riesgo significativo de retardo de crecimiento y daño al sistema nervioso central (22).

La mastectomía radical modificada o total con biopsia de ganglio centinela son los tratamientos de elección (14). No recomendamos la mastectomía parcial porque al igual que otros autores, consideramos contraindicada la radioterapia durante este período del embarazo, algunos consideran que su contraindicación es relativa y el riesgo-beneficio debe ser discutido con la madre (14) (18).

Gentilini y colaboradores demostraron la seguridad de la biopsia de ganglio centinela utilizando coloide marcado con tecnecio 99m, en pacientes con cáncer de mama relacionado al embarazo (23). Dos estudios posteriores reportaron el uso de la biopsia ganglio centinela con coloide marcado con tecnecio 99 y/o azul de isosulfan o metileno en pacientes embarazadas (24) (25). Todos los 35 pacientes fueron a biopsia de ganglio centinela y mapeo linfático axilar satisfactorio y sin complicaciones. 33 de los 35 pacientes tuvieron un nacimiento saludable. En una paciente se decidió interrumpir el embarazo durante el primer trimestre para comenzar la quimioterapia. La otra paciente era fumadora y usuaria de metadona, su niño nació con un paladar hendido. El azul de isosulfan y de metileno son drogas con riesgo conocido para teratogenicidad. Se han reportado anafilaxis con el uso de azul vital. Los efectos adversos asociados con el azul de metileno incluyen atresia intestinal y muerte fetal (26).

Las pautas de la Sociedad Europea de Medicina Oncológica no desaconsejan el uso de la biopsia de ganglio centinela en pacientes embarazadas con cáncer de mama en centros donde se realice rutinariamente en otros pacientes; sin embargo, sí desaconseja el uso de colorantes vitales para su realización (27). Sin embargo, la Sociedad Americana de Oncología Clínica todavía contraindica el uso de la biopsia de ganglio centinela durante el embarazo (28).

Las técnicas de radiación parcial de la mama, intra o postoperatoria, puede ser la solución para minimizar la radiación fetal (29). La quimioterapia está indicada si los ganglios axilares resultan positivos.

La reconstrucción inmediata postmastectomía y los procedimientos oncoplásticos no están recomendados en pacientes embarazadas. Cualquier procedimiento reconstructivo debe ser diferido hasta después del parto, de manera de evitar una anestesia prolongada y permitir una óptima simetrización (30).

Cuando la indicación de quimioterapia sea clara no se debe retardar su administración, a excepción del cáncer de mama diagnosticado durante el primer trimestre. La quimioterapia adyuvante debe iniciarse tres semanas después de la cirugía en pacientes con tumores receptores hormonales negativos (21). La mayoría de los agentes quimioterápicos atraviesan la barrera placentaria, su teratogenicidad está directamente relacionada al momento y a la dosis administrada. El periodo más vulnerable para malformaciones fetales y aborto espontáneo está entre los 10 días y las ocho semanas después de la implantación en el periodo de la organogénesis (21).

Estadio III

Practicada la confirmación histológica, bien por biopsia a cielo abierto o con aguja gruesa, se debe realizar investigación sistémica para descartar metástasis mediante radiología de tórax (con protección abdominopelvicana), ecosonografía abdominal y resonancia magnética, que no involucran radiación ionizante. Los radiofármacos con marcadores de tecnecio 99, empleados para exploración pulmonar, renal y ósea liberan una dosis al feto inferior a 50 mGy con probabilidad muy baja de efectos tardíos, por lo cual no se contraindican.

El tratamiento sistémico primario con drogas citotóxicas plantea la necesidad de aborto terapéutico en el primer trimestre. La administración de quimioterapia está contraindicada antes de la semana 14 de gestación debido al riesgo de eventos adversos durante la formación ocular, los genitales, el sistema hematopoyético y el sistema nervioso central (30).

No existe evidencia de que la interrupción del embarazo mejore el pronóstico del cáncer de mama. Solo en casos de enfermedad avanzada y agresiva que se diagnostica durante el primer trimestre, se puede considerar la

interrupción de la gestación para permitir la administración de quimioterapia con seguridad (11).

El uso óptimo de agentes citotóxicos en pacientes embarazadas sigue sin definirse, particularmente en lo que se refiere a la selección de las drogas y a la densidad de dosis. Las antraciclinas son las drogas más ampliamente utilizadas y tiene un perfil de seguridad bastante favorable en pacientes embarazadas (21). La adición de taxanos aumenta las tasas de respuesta y disminuye las recaídas, por lo tanto, son una alternativa bastante favorable que no parece aumentar la tasa de complicaciones y muerte fetal (20).

La administración de quimioterapia debe ser hasta tres semanas antes del parto para minimizar el riesgo de sepsis y hemorragia en la madre y el recién nacido y puede ser reanudada después de una recuperación adecuada del parto. Por otro lado, la lactancia está absolutamente contraindicada durante la quimioterapia (8).

La radioterapia está contraindicada durante todo el embarazo, ya que aumenta el riesgo de muerte fetal, teratogenicidad, microcefalia, restricción del crecimiento intrauterino e induce enfermedades malignas y desórdenes hematológicos durante la infancia (27).

El uso de terapia endocrina con antiestrógenos está totalmente contraindicado durante el embarazo y la lactancia, ya que ha sido asociado con displasia oculo-auriculo-ventricular (síndrome de Goldenhar) y hermafroditismo. Los efectos a largo plazo del tamoxifeno y de los inhibidores de la aromatasas sobre la descendencia femenina son desconocidos (10).

El trastuzumab también está totalmente contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Los principales efectos adversos son oligohidramnios y falla renal (16).

En pacientes embarazadas que reciben quimioterapia por cáncer de mama, los antagonistas de la serotonina y la dexametasona son los antieméticos preferidos. Asimismo, los factores estimulantes de colonias están recomendados para minimizar los problemas asociados a la neutropenia y la eritropoyetina puede ser usada con seguridad (16). La exposición intrauterina a los bifosfonatos ha mostrado un incremento en el riesgo de las anomalías esqueléticas del feto y causa hipocalcemia, esto sugiere que estas drogas deben ser administradas después del parto (21).

Tratamiento en el segundo y tercer trimestre del embarazo

Estadios I y II

Puede practicarse mastectomía parcial con resección adecuada de tejido sano y disección axilar. La detección del ganglio centinela por medio de radio isótopos implica una limitada radiación, sin exponer al feto a dosis significativa (18).

La radioterapia generalmente se prefiere posponerla para después del parto. En dos casos nuestros se realizó radioterapia convencional, con feto *in utero* sin consecuencias. La quimioterapia se debe plantear si los ganglios axilares resultan positivos.

Estadio III

La administración de quimioterapia se considera segura durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo; sin embargo, está asociada con retardo de crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. Estos efectos se relacionan con el volumen y la agresividad del tumor (21).

En general, los riesgos de la quimioterapia incluyen parto pretérmino, bajo peso al nacer, taquipnea y leucopenia transitoria del recién nacido. El riesgo de malformaciones fetales después de quimioterapia durante el segundo o tercer trimestre del embarazo es de 3,8 %, lo cual no es mayor que la población general. La incidencia de parto pretérmino después de quimioterapia en pacientes embarazadas con cáncer de mama es de 5 al 8 % (16).

Asimismo, la quimioterapia induce gonatotoxicidad y puede causar amenorrea permanente con pérdida completa de las células germinales, amenorrea transitoria, irregularidades menstruales, e infertilidad. Sin embargo, estos efectos dependen de la dosis, del esquema de quimioterapia empleado y de la edad de la paciente (30).

La incidencia de parto pretérmino es de alrededor de 50 % para pacientes con cáncer de mama que reciben quimioterapia comparado con un 10 a 15 % en la población general. El bajo peso al nacer está afectado por la exposición a la quimioterapia, pero no por el número de ciclos recibidos. La mortalidad neonatal y las complicaciones están más relacionadas con la prematuridad que con la administración de quimioterapia (31).

Siempre se debe descartar enfermedad metastásica. Puede indicarse tratamiento sistémico primario (quimioterapia neoadyuvante) y eventualmente cirugía preservadora o mastectomía radical modificada. Debe indicarse radioterapia postoperatoria a la pared torácica y áreas ganglionares en casos sometidos a mastectomía radical modificada, o a la mama, con dosis de refuerzo al lecho quirúrgico, región supraclavicular y mamaria interna, si la intervención fue preservadora, debido al elevado riesgo de recidiva local.

Debe discutirse la indicación de quimioterapia adyuvante, si se administró tratamiento sistémico primario.

Enfermedad metastásica

La sospecha de metástasis se debe tener en cuenta siempre en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la paciente embarazada o lactante con cáncer de mama. De confirmarse se indicará quimioterapia y/u hormonoterapia a título paliativo.

Hay que precisar si las metástasis son o no sintomáticas y las exploraciones que deben emplearse para detectarlas, incluyendo la biopsia de las mismas, sobre todo en los casos de aparentes Estadios I o II. Cuando son hepáticas múltiples con ascitis, peritoneales, pulmonares, pleurales, cerebrales, ováricas, óseas, etc., suele presentarse el dilema de finalizar el embarazo (32).

En ocasiones el tratamiento antitumoral ya tiene poca indicación, el objetivo es hacer más tolerable la sintomatología, que se logra con analgésicos en clínicas para dolor, punciones pleurales o peritoneales y radioterapia para metástasis óseas o cerebrales.

Metástasis a la placenta y el feto

En melanomas y coriocarcinomas se han observado metástasis al feto, no así en cáncer de mama (33). Porter en 1970 reportó cuatro casos de metástasis a la placenta, sin metástasis fetal. Los cuatro embarazos terminaron con niños sanos. Ben Brahim y colaboradores describen otro caso y afirman que la metástasis a placenta se asocia a mal pronóstico materno, el feto no se afecta si la metástasis se limita al espacio intervilloso (34). Aunque las metástasis placentarias del cáncer de mama son raras, el estudio histológico de la placenta después del nacimiento es recomendable en todos los casos (8).

Embarazos después del tratamiento

Algunos sostienen que en pacientes tratadas por cáncer de mama que tienen embarazos ulteriores, la supervivencia se ha prolongado. Otros han sugerido que la muestra es sesgada, porque solamente mujeres con buen pronóstico, sin recidivas tempranas, se embarazan después del tratamiento.

La posibilidad de un embarazo después del tratamiento por cáncer de mama se reduce 70 % si lo comparamos con la población general. Esto es debido en parte al efecto gonadotóxico de la quimioterapia y al tratamiento prolongado con tamoxifen y también a la creencia generalizada de que un embarazo podría estimular la recurrencia de la enfermedad (27). Sin embargo, las técnicas de preservación de la fertilidad tales como la protección ovárica con agonistas o antagonistas de las gonadotropinas, podrían mejorar estas cifras.

En nuestra opinión, es recomendable diferir por lo menos dos años un nuevo embarazo antes de aprobar el deseo de la pareja de concebir nuevamente, lapso durante el cual se ha visto el mayor número de recidivas.

Kroman N y colaboradores, con base en dos estudios practicados con un intervalo de 10 años, concluyen que no hay evidencia de que un embarazo después del tratamiento de un cáncer de la mama tenga influencia negativa en el pronóstico (35). Al contrario, un embarazo después del tratamiento de un cáncer de mama no aumenta el riesgo de recurrencia y podría mejorar la sobrevida independientemente del estatus de los receptores hormonales del tumor (27).

Sin embargo, parece haber un aumento de riesgo transitorio de cáncer de la mama en los primeros tres o cuatro años después del parto, subsecuentemente durante el resto de su vida el riesgo es menor que en las nulíparas (9). Lukanova A. y colaboradores afirman que niveles elevados de Gonadotropinas Coriónicas circulantes en las fases tempranas del embarazo, posiblemente están asociadas con protección en el riesgo futuro de cáncer de mama (36).

Existe suficiente evidencia para afirmar que el riesgo de cáncer de mama en pre menopáusicas se reduce con la lactancia. Este efecto es mayor en las mujeres que prolongan la lactancia en todos sus hijos. Las mujeres con riesgo familiar podrían beneficiarse potencialmente de la lactancia. Desde que la leche materna es el nutriente ideal para el recién nacido y la lactancia

es un factor de riesgo modificable, se debe exhortar a todas las madres a amamantar sus hijos (9).

Gupta PB y Kuperwasser C afirman que mujeres mayores de 25 años tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de la mama inmediatamente después del parto comparado con las nulíparas. Sorprende que la mayoría de estos tumores no tenga expresión de receptores de estrógenos ni de progesterona. Investigaron la hipótesis de que las hormonas esteroideas promueven el crecimiento de cánceres receptores estrogénicos negativos influyendo en el crecimiento de células de tipo distinto de las células epiteliales en sí mismas. Y demostraron que aumentar los niveles de estrógenos circulantes es suficiente para promover la formación y progresión de cánceres RE negativos, mientras la inhibición farmacológica de la síntesis de estrógenos después del embarazo previenen la formación de tumores RE negativos. Estos datos sugieren que los estrógenos actúan estimulando la angiogenesis (37).

En resumen, podemos afirmar que el cáncer de mama asociado al embarazo es una entidad poco frecuente que exige un alto índice de sospecha para evitar retardos diagnósticos que empeoren el pronóstico de la paciente. Una vez obtenido el diagnóstico histológico es necesario iniciar el tratamiento a la brevedad posible. El tratamiento quirúrgico puede ser empleado en cualquier momento del embarazo. La lactancia debe ser suprimida en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama. La quimioterapia basada en antraciclinas y/o taxanos está contraindicada durante el primer trimestre del embarazo, y puede ser utilizada con seguridad durante el segundo y tercer trimestre, aumentando la posibilidad de partos pretérmino. Es preferible el parto vaginal a la cesárea, y se recomienda suspender el tratamiento 3 semanas antes del parto para disminuir las complicaciones materno-fetales. Por otro, la radioterapia, los antiestrógenos y el trastuzumab están totalmente contraindicados durante todo el embarazo. El embarazo ulterior al tratamiento de un cáncer de mama es posible y parece no aumentar las tasas de recaída y mortalidad. Por último, el diagnóstico y manejo del cáncer de mama asociado a embarazo debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario para alcanzar los mejores resultados.

Referencias

1. Ulery M, Carter L, McFarlin BL, Giurgescu C. Pregnancy-Associated Breast Cancer: Significance of Early Detection. *J Midwifery Womens Health*. 2009;54:357-3632.

2. Borges VF, Schedin PJ. Pregnancy-associated breast cancer: an entity needing refinement of the definition. *Cancer* 2012;118:3226-3228.
3. Hernández Muñoz G. Cáncer de mama y embarazo. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1976; 36:131-142.
4. Barrios G, Nastasi A, Tejada A, García B, D'Giampetro L, Contreras A y col. Cáncer de mama y embarazo. *Rev Ven Onc* 1994;6: 32-38.
5. Pérez JR, Paredes RA, Marcano RA, Betancourt L, Velázquez G, Perez EJ. Cáncer de mama y embarazo en el Instituto Oncológico Luis Raze-
tti. *Rev Ven Onc* 1996; 8: 28-32.
6. McCready J, Arendt LM, Glover E, et al. Pregnancy- associated breast cancers are driven by differences in adipose stromal cells present during lactation. *Breast Cancer Research* 2014;16:R2.
7. Helewa M; Lévesque P; Provencher D; Lea RH; Rosolowich V; Shapiro HM; Breast cancer, pregnancy, and breastfeeding. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002; 24(2):164-80; quiz 181-184.
8. Padmagirison R, Gajjar K, Spencer C. Management of breast cancer during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010;12:186-192.
9. Psyrri A; Burtness Bm Pregnancy-associated breast cancer. *Cancer J.* 2005; 11(2):83-95.
10. Viswanathan S, Ramaswamy B. Pregnancy-associated breast cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2011;54:546-555.
11. Sánchez Martínez MC, Ruiz Simón A. Breast cancer during pregnancy. *Breast Cancer Rest Treat* 2010;123 Suppl 1:55-58.
12. Córdoba O, Llurba E, Saura C, et al. Multidisciplinary approach to breast cancer diagnosed during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Breast* 2013;22:515-9.
13. Keleher AJ, Theriault RL, Gwyn KM, Hunt KK, Sterling CB, Single-
tary SE et al. Multidisciplinary management of breast cancer concu-
rent with pregnancy. *J Am Coli Surg* 2002; 194:54-64.
14. Cardonick E; Dougherty R; Grana G; Gilmandyar D; Ghaffar S; Us-
mani A. Breast cancer during pregnancy: maternal and fetal outcomes. *Cancer J.* 2010; 16(1):76-82.

15. Mathelin C; Annane K; Treisser A; Chenard MP; Tomasetto C; Bellocq JP; Rio MC. Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. *Anticancer Res.* 2008; 28(4C):2447-2452.
16. Krishna I, Lindsay M. Breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013;40:559-571.
17. Khera SY, Kiluk JV, Hasson DM, et al. Pregnancy-associated breast cancer patients can safely undergo lymphatic mapping. *Breast J* 2008;14:250-4
18. Fenig E, Mshaeli M, Kalish Y, Lishner M. Pregnancy and radiation. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 1-7.
19. Ring AE; Smith IE; Jones A; Shannon C; Galani E; Ellis PA. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five London teaching hospitals. *J Clin Oncol.* 2005; 23(18):4192-4197.
20. Mir O; Berveiller P; Ropert S; Goffinet F; Pons G; Treluyer JM; Goldwasser M. Emerging Therapeutic Options For Breast Cancer Chemotherapy During Pregnancy. *Annals of Oncology.* 2008;19(4):607-613.
21. Azim HA Jr, Del Mastro L, Scargone G, Peccatori FA. Treatment of breast cancer during pregnancy: regimen selection, pregnancy monitoring and more... *Breast* 2011;20:1-6.
22. Timins JK. Radiation during pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 98:29-33.
23. Gentilini O; Masull M; Rotmensz N; Peccatori F; Mazzarol G; Smeets A; et al. Breast cancer diagnosed during pregnancy and lactation: biological features and treatment options. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31(3):232-236.
24. Gropper AB, Calvillo KZ, Dominici L, et al. Sentinel lymph node biopsy in pregnant women with breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2014;21: 2506-2511.
25. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, et al. Safety of Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:78-93.
26. Pruthi S, Haakkenson C, Brost BC, et al. Pharmacokinetics of methylene blue dye for lymphatic mapping in breast cancer—implications for use in pregnancy. *Am J Surg* 2011;201:70-75.

27. Peccatori FA, Azim HA Jr, Orecchia R, et al. Cancer, pregnancy and fertility: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi160-70.
28. Lyman GH, Temin S, Edge SB, et al. Sentinel lymph node biopsy for patients with early-stage breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2014;32: 1365-1383.
29. Vicini F, Baglan K, Kestin L, Chen P, Edmundson G, Martinez A. The emerging role of brachithrapy in the management of patients with breast cancer. *Semin Rad Oncol* 2002; 12:31-39.
30. RCOG Green-top guideline No. 12. Pregnancy and breast cancer. UK Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 2011.
31. Lobiol S, Han SN, von Minchkitz G, et al. Treatment of breast cancer during pregnancy: an observational study. *Lancet Oncol* 2012;13: 887-896.
32. Torres Trujillo R. Cáncer de mama coincidiendo con embarazo. En Hernandez Muñoz G (Editor) *Avances en Mastología*. Segunda Edición. Cromotip Caracas 1996; p.493-501
33. Fiorica, J.V. Special Problems. *Breast Cancer and Pregnancy*. *Obs. Gyn. Clin. of N.A.*1994; 21 (4): 721-732.
34. Ben Brahim E, Mirad K, Driss M, Farah F, Oueslati H, Rezigua H et al. Placental metastasis of breast cancer. *Gynecol Obstet Fertil* 2001; 29:545-548.
35. Kroman N; Jensen MB; Wohlfahrt J; Ejlersen B. Pregnancy after treatment of breast cancer--a population-based study on behalf of Danish Breast Cancer Cooperative Group. *Acta Oncol.* 2008; 47(4):545-549.
36. Lukanova A; Andersson R; Wulff M; Zeleniuch-Jacquotte A; Grankvist K; et al. Human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein concentrations in pregnancy and maternal risk of breast cancer: a nested case-control study. *Am J Epidemiol.* 2008; 168(11):1284-1291.
37. Gupta PB; Kuperwasser C. Contributions of estrogen to ER-negative breast tumor growth. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2006; 102(1-5): 71-78.

CAPÍTULO XLI

RECONSTRUCCIÓN MAMARIA

ANA M. HOLLEBECQ¹

¹ Cirujano plástico reconstructor.

En las últimas dos o tres décadas, las conductas ante el cáncer de mama han ido cambiando, al igual que lo ha hecho el cuidado de la salud en general. Hoy en día el objetivo de ese tratamiento es el de evitar la pérdida mamaria permanente y, al mismo tiempo, proporcionar un óptimo manejo de la enfermedad.

El cirujano plástico que ha de realizar la reconstrucción mamaria es un integrante importante en el tratamiento de la mujer con cáncer, y este papel ha ido cambiando a lo largo del tiempo. Como miembro del equipo multidisciplinario, el cirujano plástico debe trabajar más de cerca con los cirujanos oncólogos y demás miembros para ayudar a informar sobre muchos de los aspectos en el cuidado de la paciente. Una mejor ubicación de las incisiones, la posible necesidad de tejido adicional para llenar defectos de la mastectomía, y un mejor abordaje después de cirugía preservadora de piel o radical modificada, son aspectos todos a ser evaluados cuidadosamente.

Con el creciente énfasis en la reconstrucción inmediata después de la mastectomía o cuadrantectomía, el cirujano plástico reconstructivo se ve involucrado más tempranamente en el proceso y debe ser capaz de responder a las preguntas de las pacientes acerca, no solo de los aspectos reconstructivos estéticos, sino también de sus preocupaciones oncológicas.

Hasta 1977, solo eran utilizados para la reconstrucción mamaria los implantes (1) (2), posteriormente llegaron los expansores tisulares introducidos por Radovan en 1982 (3), así como las diferentes técnicas con tejidos autólogos (Tram-Flap, colgajo de Latissimus Dorsi) (4) (5) (6) (7). En una segunda etapa, empezaron a aparecer en la reconstrucción refinamientos estéticos con la consecuente reducción de la morbilidad postoperatoria. Fue en esta etapa cuando se publicaron las experiencias con expansores anatómicos texturizados, transitorios y definitivos (8) (9), los colgajos libres microquirúrgicos (10) (11), los conceptos de cirugía oncoplástica (12) y fundamentalmente las técnicas con conservación de piel (Skin Sparing Mastectomy) que, asociadas a la reconstrucción inmediata dan, hoy por hoy los mejores resultados estéticos (6) (13) (14).

Se pueden usar varias técnicas para la reconstrucción mamaria total o parcial. El éxito de estos tratamientos se basará en una combinación de factores, incluyendo la experiencia y trabajo sinérgico del equipo, el estadio de la enfermedad y la extensión de la extirpación requerida, la necesidades individuales y expectativas de la paciente, el momento apropiado para la cirugía, el efecto de la terapia adyuvante sobre los tejidos locales y la destreza del cirujano reconstructivo.

Cirugía oncológica de la mama. Definición

Conceptos actuales y controversias en reconstrucción mamaria

Este término fue utilizado por primera vez por Audretsch en 1994 para incluir los procedimientos de reconstrucción inmediata de los defectos secundarios a mastectomías totales o parciales (14). Más tarde el concepto fue redefinido por Bostwick como las reconstrucciones inmediatas luego de una cirugía conservadora, de una mastectomía y de las secuelas de partes blandas de la pared torácica después de una cirugía de rescate.

El “término” cirugía oncológica se puede resumir como sigue:

- Reconstrucción mamaria postmastectomía:
 - Inmediata, con conservación de piel (Skin Sparing Mastectomy) y sin conservación de piel.
 - Diferida.
- Reconstrucción post-cirugía conservadora.
 - Inmediata.
 - Diferida.
- Reconstrucción de los defectos de la pared torácica secundarios al cáncer de mama localmente avanzado.

Reconstrucción mamaria inmediata versus diferida

La reconstrucción mamaria puede ser inmediata (RMI) o diferida (RMD) a la mastectomía. Años atrás, todas las reconstrucciones eran diferidas ya que se creía que comprometían la aplicación de los tratamientos complementarios adyuvantes y hacían más difícil el seguimiento oncológico, hasta inclusive influir negativamente en el curso de la enfermedad. Hoy en día estos argumentos, luego de un extenso análisis (5) (15) (16) (17) (18) (19), no son válidos, siendo la reconstrucción inmediata un procedimiento seguro, que favorece la recuperación psicológica de la paciente, facilita y mejora el resultado de la reconstrucción, sin incrementar las complicaciones.

Otra controversia frecuente es la relación existente entre reconstrucción inmediata y la dificultad en el seguimiento de la mama reconstruida. Este punto ha sido acertadamente aclarado en un trabajo de Newman (20) del Servicio de Cirugía Oncológica del MD Anderson (Houston, Texas), donde analizó una serie de 372 pacientes con mastectomía y RMI mediante Tram-Flap donde observó que de 23 recidivas locales, 22 se diagnosticaron por palpación (95,6 %) lo que desvirtúa el presunto inconveniente en el diagnóstico y jerarquiza el examen físico como principal arma en el seguimiento.

Conservación de piel en la mastectomía

En 1991 Toth y Lappert (21) usaron por primera vez la frase “mastectomía con conservación de piel” y reconstrucción inmediata (Skin-Sparing Mastectomy-SSM) y casi simultáneamente Kroll (22) publica la experiencia del MD Anderson sobre 100 casos con igual técnica.

La mastectomía con conservación de piel (SSM) por definición, describe todos los procedimientos de la mastectomía ya sea simple o radical modificada, con incisiones que economizan la resección de piel mamaria, aun resecando el complejo areola-pezón, la cicatriz de biopsia previa o la piel próxima a un tumor superficial, permitiendo el acceso a la axila para el tratamiento de ésta.

Principios de la reconstrucción mamaria

Los podemos resumir de la siguiente manera:

- La ocasional utilización de procedimientos plásticos para lograr la simetría de la mama contralateral como: reducción mamaria, mastopexia o mamoplastia de aumento.
- Hay que restaurar el órgano en forma tridimensional: 1) surco infra-mamario; 2) ptosis y 3) proyección.

Técnicas de reconstrucción

Evaluación de la paciente

Además de las buenas condiciones generales básicas como adecuado estado nutricional, presencia o no de obesidad, tabaquismo, actitud psicológica y enfermedades asociadas, hay que evaluar las características locales de las mamas. También, evaluar en qué condiciones se encuentra el área donante, tomando en cuenta factores como: a) la cantidad de panículo adiposo y elasticidad de la piel, b) la presencia de cicatrices, cuyo origen y ubicación

puede ser decisivo para indicar o no el uso de colgajos músculo-cutáneos (23) (24).

Técnicas reconstructivas

La reconstrucción con tejidos autólogos (colgajos músculo-cutáneos o libres, como el Tram-Flap o Latissimus Dorsi), son utilizados para corregir deformidades posteriores a mastectomías, defectos de piel, músculo pectoral y para reproducir el montículo mamario. Sus ventajas son: 1) apariencia similar a la de la mama contralateral; 2) proveer nutrición adicional al área operada; 3) un menor tiempo quirúrgico, al poderse hacer en forma simultánea con el equipo oncológico. Cuando es necesario emplear implantes o expansores tisulares la única desventaja sería un mayor costo, aunado a esto las complicaciones inherentes al uso de materiales protésicos. La morbilidad es menor, si se hace una buena selección.

Métodos de reconstrucción

Tram-Flap

El *transversus rectus abdominis myocutaneous flap* o colgajo miocutáneo transverso de recto abdominal: es el colgajo de primera elección para la reconstrucción mamaria. Fue descrito por Hartrampf en 1982 (25).

Tram Flap Pediculado: consiste en la elevación de piel y tejido adiposo del abdomen inferior y su rotación al tórax, basado en su circulación dada por los vasos epigástricos superiores que secundariamente irrigan a través de perforantes periumbilicales la “isla” obtenida (ver figura 1). Proporciona suficiente tejido y no requiere implantes. Se utiliza cuando la mama que se va a reconstruir es de tamaño moderado a grande, asociada o no a ptosis. La cicatriz abdominal queda bien disimulada. Son contraindicaciones relativas: pacientes con poco pániculo adiposo debajo del ombligo;

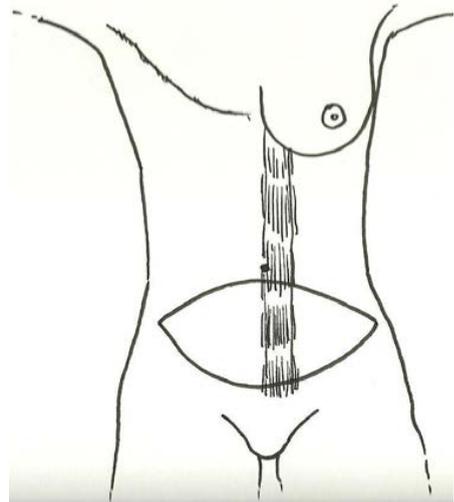
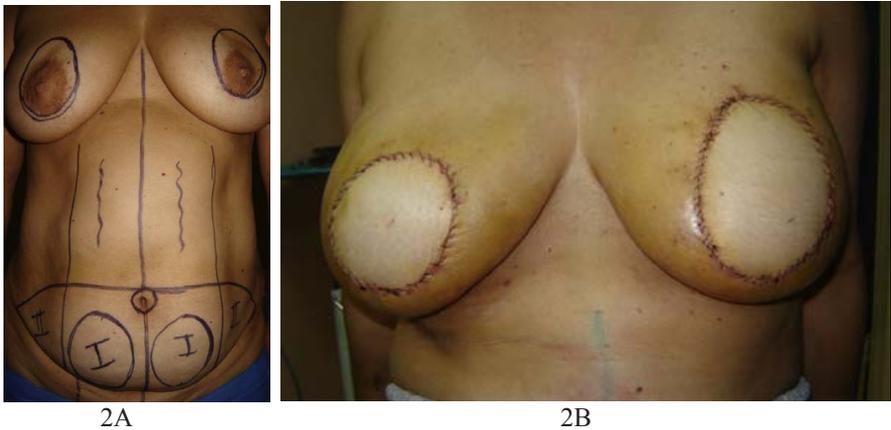


Fig. 1: Esquema del colgajo miocutáneo de recto abdominal (*tram flap*).

fumadoras; enfermedades crónicas (diabetes mellitus, hipertensión arterial); pacientes obesas. Son contraindicaciones absolutas: cicatrices previas (sub-costal, lipectomías y algunas operaciones ginecológicas).

Como complicaciones: Necrosis grasa: 14 %; necrosis parcial del colgajo: 3 %; mal posición del surco inframamario; y escasa proyección. Menos frecuentemente se describen en la pared del abdomen: hematomas, seromas infecciones, necrosis umbilical y asimetrías del contorno. En ocasiones se debe utilizar el colgajo Tram con doble pedículo, cuando hay que llevar mucho tejido a la región torácica, o en casos de reconstrucciones bilaterales (ver figuras 2a y 2b). El defecto resultante en la pared abdominal, requiere el empleo de una malla de refuerzo.



Figuras 2A y 2B: Caso Clínico. Reconstrucción Bilateral con Tram flap, preservando piel.

Tram Flap Libre: Es la transferencia de la “isla” tisular del abdomen inferior al tórax sin la necesidad de movilizar un pedículo muscular de recto abdominal. La vascularización se logra mediante la anastomosis microquirúrgica entre los vasos receptores (arteria y vena toracodorsales) y los vasos dadores (epigástricos inferiores profundos) (ver figura 3) (26).

Su indicación es la de obtener una mejor irrigación y garantizar un adecuado drenaje venoso; disminución de la morbilidad en la zona dadora: mejor modelado de la mama y de un surco inframamario más natural.

Como complicaciones podemos ver: pérdida total o parcial de la vitalidad del colgajo (1-2 %), casi siempre debida a trombosis venosa o espasmo arterial; la necrosis grasa (4 %). En un 5 % de los casos hay la necesidad de reintervenir.

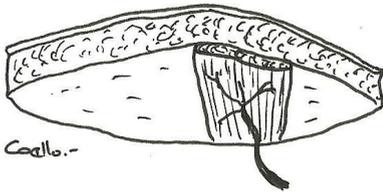


Figura 3. Esquema del colgajo miocutáneo de recto abdominal libre (tram flap libre).

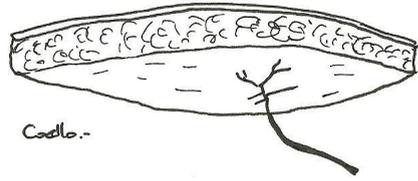


Figura 4. Esquema del Colgajo de Recto Abdominal Libre con perforantes (DIEP).

Tram Flap Libre con perforantes (Diep flap)

Este colgajo tiene las ventajas e indicaciones del colgajo libre convencional antes descrito, pero agrega el beneficio de la conservación de todo el músculo recto abdominal, ya que los vasos epigástricos inferiores y sus perforantes se disecan y aíslan a través del mismo, sin cortarlo ni resecarlo, no dejando un defecto en la pared (ver figura 4) (27) (28).

Colgajo miocutáneo de dorsal ancho

El colgajo miocutáneo de *latissimus dorsi* fue descrito por Iginio Tansini en 1896 (2) (29) (30). Hoy en día, este versátil colgajo está recobrando popularidad, no solo como método primario de reconstrucción sino también como complemento de otras técnicas (ver figura 5).

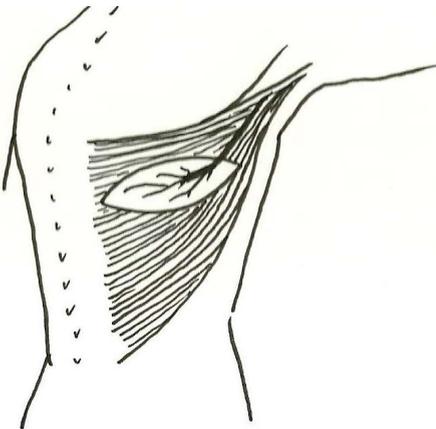


Figura 5. Esquema del colgajo miocutáneo de dorsal ancho.

Su pedículo principal contiene a la arteria toracodorsal, rama de la arteria subescapular (rama a su vez de la arteria axilar), estos vasos llegan al músculo por su cara profunda. Tiene la ventaja de poseer un gran arco de rotación, buena cantidad de masa muscular, permite corregir defectos infraclaviculares y axilares, y la técnica es bastante sencilla. Sus desventajas son que requiere de prótesis mamaria y deja una cicatriz visible en la espalda.

Está indicado en pacientes con mamas pequeñas o medianas, delgadas, donde no esté indicado el colgajo Tram.

Las complicaciones son seromas en la espalda (40 %) (ver figura 6); contractura capsular (8 %); necrosis parcial de la isla de piel (3 %); migración del implante hacia la axila (1 %); extrusión del implante (poco frecuente) y necrosis total del colgajo (1 %).

Hay tres variedades de colgajo músculocutáneo de dorsal ancho: 1) el convencional o sea la técnica clásica. Se diseña la “isla” del dorso para reemplazar el defecto de piel en la cara anterior del tórax. Esta técnica no da volumen y debe ir siempre acompañada de prótesis o expansores tisulares. 2) El colgajo extendido de dorsal ancho: utiliza el colgajo no solo como reemplazo de piel, sino para asociar al mismo, zonas de tejido adiposo del dorso que dan volumen a la mama y evitan la utilización de prótesis. 3) El Miniflap: es la disección con asistencia endoscópica del músculo dorsal ancho solo, sin reseca piel y su transposición al lecho de la mastectomía en el tórax anterior.



Figura 6. Paciente reconstruida con dorsal ancho. Caso complicado con un seroma en la espalda.

Otros colgajos

Pueden emplearse otros colgajos libres en situaciones como cuando es imposible usar las técnicas convencionales, así como en reconstrucciones secundarias. Estos son: el colgajo libre de músculo glúteo inferior, el colgajo libre de vasos circunflejos ilíacos profundos (Rubens flap), el colgajo libre de músculo glúteo superior, el colgajo libre lateral transverso de muslo (LTF flap), el colgajo libre medial transverso de muslo (MTTF flap), el colgajo de panículo adiposo abdominal inferior con vasos epigástricos inferiores superficiales (SIEA flap) y el colgajo libre con epiplón mayor (OF).

Reconstrucción mamaria con Expandores Tisulares y Prótesis:

En 1976, Radovan publicó su experiencia inicial de expansión mamaria (3). Este primer expansor utilizado, tenía la función de crear una cavidad por estiramiento de la piel; era de superficie lisa, redondo, con una válvula remota para su llenado postoperatorio y debía ser reemplazado después, por una prótesis permanente. Becker, en 1987 (31), describió otro método definitivo (expansor-prótesis) con un relleno de gel de silicona y una cavidad en su interior para ser llenada con solución salina a través de una válvula remota removible. En 1997, Maxwell presentó un nuevo implante-expansor anatómico, definitivo con válvula remota no extraíble, para efectuar la reconstrucción en un sólo tiempo. (32) (33).

Tiene como ventajas: ser una técnica quirúrgica relativamente simple; la piel de la mama reconstruida es similar en color y características a la mama contralateral; no hay necesidad de obtener tejido de un sitio dador alejado; deja una mínima cicatriz; el tiempo operatorio es corto y la recuperación rápida.

Sus indicaciones son: en mamas pequeñas o de moderado tamaño, con o sin ptosis y sus contraindicaciones son: poca piel o retracción de esta; falta o atrofia de los músculos del tórax; si ha habido radioterapia sobre la zona que se va a reconstruir. Conllevan un mayor costo.

Las complicaciones son: infecciones, extrusión del implante, contractura capsular, hematomas, seromas y pérdida del expansor por extrusión (ver figura 7).



Figura 7. Paciente reconstruida con expansor. Caso complicado por extrusión del expansor.

Reconstrucción con prótesis

Su empleo queda limitado a la reconstrucción mamaria inmediata, de preferencia en mastectomías con conservación de piel y en pacientes con mamas pequeñas. Esto debido a que es difícil lograr una buena ptosis mamaria, así como simetría. Es necesario colocar el implante en un bolsillo muscular amplio. Sus ventajas son: se trata de una operación simple, no agrega nuevas cicatrices y sus desventajas son: contractura capsular, falta de relleno en la zona infraclavicular, no mejora mayormente la axila, posibles infecciones y un costo elevado.



Figura 8. Paciente reconstruida con prótesis. Caso complicado por la aparición de una cápsula izquierda y pérdida del implante en la mama derecha.

Las complicaciones son: necrosis de piel, extrusión del implante y dehiscencia de las heridas quirúrgicas de la mastectomía (ver figura 8).

Reconstrucción del complejo areola-pezones

La creación o simulación de un complejo areola-pezones, es el segundo tiempo en la reconstrucción, y se realiza alrededor de los 6 meses después de la operación inicial, dependiendo si la paciente va a recibir o no tratamiento complementario y así esperar que la mama reconstruida adopte su forma y tamaño definitivo. Los objetivos son lograr buena simetría con la mama opuesta en cuanto a proyección, tamaño, forma y coloración (ver figura 9); la ubicación debe ser central y se debe motivar a la paciente desde la primera consulta, pues es frecuente que no deseen o no sepan de este procedimiento.

Este procedimiento es: indoloro, fácil de realizar, se hace de manera ambulatoria y proporciona satisfacción física y psíquica a la paciente.



Figura 9. Caso clínico de reconstrucción del complejo areola-pezones, lográndose simetría y color adecuado de la piel.

Reconstrucción de la areola

Los métodos para la reconstrucción areolar son: 1) tatuaje intradérmico 2) injertos de piel pigmentada de la cara interna del muslo, labios menores, vulva, y areola contralateral (34) (35). El uso del tatuaje fue introducido en 1960 y se ha convertido en el método de elección (36).

Reconstrucción del pezón

Se hace mediante: 1) rotación de colgajos locales, los hay de muchas formas (en forma de S, de T, en forma de omega, bi o trilobulados, en forma de cruz o de estrella, (37) (38) (39) (40); 2) el uso de injertos de cartílago auricular (41); 3) prótesis externa de pezón; y 4) injerto parcial del pezón opuesto. Todo esto para darle suficiente proyección.



10A



10B

Figuras 10A y 10B: Caso clínico. Pre y postoperatorio de reconstrucción del complejo areola-pezones.

Básicamente, realizó el procedimiento en un solo tiempo con tatuaje de la areola e inmediatamente la reconstrucción del pezón con un colgajo en forma de ángel (42) (ver figuras 10a y 10b).

Recidivas locales

En nuestra casuística general, hemos tenido de 2 casos (5,2 %) de recidivas locales (43) (44), comparable con otras series (19) (45). Podemos resaltar que todas las recidivas fueron en los colgajos de la mastectomía y en ninguno de ellos por debajo del colgajo transferido o de la zona reconstruida. En los casos de recidiva local, la conducta es la de practicar la extirpación oncológica del área comprometida, con suficiente margen y proceder a una reconstrucción inmediata, ya sea con lo que queda del colgajo o utilizando colgajos locales (ver figuras 11a y 11b).

Transfusiones:

De rutina no la indicamos. En el post-operatorio recurrimos a ellas en casos donde se ha comprobado la presencia de una anemia importante.



11A

11B

Figuras 11A y 11B. Paciente reconstruida con colgajo miocutáneo de dorsal ancho. Recidiva por fuera del área del colgajo.

Simetrización

Se trata de lograr en el mismo acto quirúrgico y puede ir desde un aumento mamario con prótesis, hasta pexias y reducciones de la otra mama. Cuando la diferencia es poca entre la mama reconstruida y la contralateral, se deja la simetrización para un segundo tiempo, que puede coincidir con el momento de reconstrucción de la areola-pezón.

Conclusiones

Coincidimos con Goldwyn (46) al sostener que aquellas pacientes que deban ser sometidas a una mastectomía o aquellas a las que ya se les hizo, y que tengan una razonable expectativa de vida, tienen todo el derecho a ser informadas acerca de la posibilidad de una reconstrucción mamaria.

La reconstrucción mamaria no influye sobre la aparición de recidivas locales ni interfiere en su diagnóstico. Tampoco modifica las tasas de metástasis a distancia, carcinoma contralateral o sobrevida libre de enfermedad.

Creemos que la reconstrucción debe realizarse de manera inmediata a la mastectomía, por los beneficios psicológicos que le brinda a la paciente, porque ahorra un tiempo operatorio, es más fácil y no interfiere en eventuales tratamientos complementarios.

La mastectomía con preservación de piel, combinada con reconstrucción inmediata ha mejorado nuestros resultados y la calidad de vida de nuestras pacientes.

No existe una técnica de reconstrucción ideal. La mejor indicación es la que se adecúa a la evaluación correcta, necesidad y deseo de cada paciente y a la experiencia del cirujano en el procedimiento seleccionado.

Referencias

1. Burnham L, and Olsen J. Breast reconstruction following radical mastectomy using custom designed implants. *Plast. Reconstr. Surg.* 1978;61:355.
2. Bostwick J, Vasconez L, and Jurkiewicz M. Breast reconstruction after a radical mastectomy. *Plast. Reconstr. Surg.* 1978;61:682.
3. Radovan C., Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. *Plast. Reconstr. Surg.* 1982;69:195.
4. Bostwick J, et.al. The latissimus dorsi musculocutaneous flap: A one stage breast reconstruction. *Clin. Plast. Surg.* 1980;7(2):A-F.
5. Trabulsy P, et.al. Changing trends in posmastectomy breast reconstruction: A 13-year experience. *Plast. Reconstr. Surg.* 1994;93:1418.
6. Delay E, et.al. Immediate autologous latissimus breast reconstruction after skin-sparing mastectomy. *Eur. J. Plast. Surg.* 1999;22:111-118.

7. Mc Lean L, y col. Reconstrucción mamaria inmediata post-mastectomía con colgajo miocutáneo de dorsal ancho. Doce años de experiencia. *Rev.Arg.Mastol.*1993;12:238-249.
8. González E, y col. Reconstrucción mamaria inmediata y diferida utilizando expansores anatómicos texturizados (Sistema Bidimensional). *Rev.Arg.Mastol.*1997;16:426-442.
9. Apear S.,et.al.Breast reconstruction with implants and expanders.*Plast.Reconstr.Surg.*2001;107:177.
10. Banic A, and Boeckx W. Late results of breast reconstruction with free Tram-flap: A prospective multicentric study. *Plast.Reconstr.Surg.*1995;95:1195.
11. Serletti J.,et.al. Thoracodorsal vessels as recipient vessels for the free Tram-flap in delayed breast reconstruction.*Plast.Reconstr.Surg.*1999;104:1649-1655.
12. Audretsch W.Oncoplastic Surgery Perspect.*Plast.Reconstr.Surg.* 1998; 11:71.
13. Carlson G.,Skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction.In controversies in local-regional therapy for invasive breast cancer.American Society of Clinical Oncology.2000.
14. Verheyden Ch., Nipple-Sparing Total Mastectomy of Large Breast. The role of Tissue Expansion.*Plast.reconstr.Surg.*1998;101:1494.
15. Johnson C, Van Heerden J,et.al.Oncologic aspects of immediate breast reconstruction following mastectomy for malignancy.*Arch. Surg.*1989;124:819.
16. Vinton A,Traverso L,and Zehring R. Immediate breast reconstruction following mastectomy is a safe as mastectomy alone.*Arch. Surg.*1990;125:1303.
17. Moran S.,et.al.Immediate free tram reconstruction in lumpectomy and radiation failure patients.*Plast.Reconstr.Surg.*2000;106:1527.
18. Petit J, Le M, Mouriessie H,et.al.Can breast reconstruction with gel filled silicone implants increase the risk of death and second primary cancer in patients treated by mastectomy for breast cancer? *Plast.Reconstr.Surg.*1994;94(1):115.

19. Barret Noone R., et.al. Recurrence of breast carcinoma following immediate reconstruction: A 13-year review. *Plast.Reconstr.Surg.* 1994;93:94.
20. Newman L., et.al. Presentation, treatment, and outcome of local recurrence after skin-sparing mastectomy and immediate reconstruction. *Ann.Surg.Oncol.* 1998;5(7):620-626.
21. Toth B, and Lappert, P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning. *Plast.Reconstr.Surg.* 1991;87(6):1048.
22. Kroll S, Schusterman M, et.al. The oncologic risks of skin preservation at mastectomy when combined with immediate reconstruction of the breast. *Surg.Gynecol.Obstet.* 1991;172(1):17-20.
23. Bailey, M.: Immediate breast reconstruction. Reducing the risks. *Plast.Reconstr.Surg.* 1989;83:845.
24. Ward, J.: Immediate breast reconstruction with tissue expansion. *Plast.Reconstr.Surg.* 1987;80:559.
25. Hartrampf C., et.al. Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast.Reconstr.Surg.* 1982;69:219.
26. Shaw, W.W. Microvascular free flap breast reconstruction. *Clin.Plast.Surg.* 1984;11(2):333-341.
27. Elliot L.F., Hartrampf C.R. Breast reconstruction: progress in the past decade. *World. J. Surg.* 1990;14:763-769.
28. Koshima I., Soeda S. Inferior epigastric artery skin flap without rectus abdominis muscle. *Br. J. Plast.Surg.* 1989;42:645-648.
29. Tansini I. Nuovo processo per l'amputazione della mamaella per cancro. *Riforma Med.* 1896;12:3-5. Comment in: Goldwyn, R.M. Breast reconstruction after mastectomy. *N.Engl.J.Med.* 1987;317:1711-1714.
30. Olivari N. The latissimus flap. *Brit.J.Plast.Surg.* 1976;29:126-128.
31. Becker H. The permanent tissue expander. *Clin.Plast.Surg.* 1987;14:519.
32. Maxwell G, and Falcone P. Eighty-four consecutive breast reconstructions using a textured silicone tissue expander. *Plast.Reconstr.Surg.* 1992;89:1022.
33. Spear S., et.al. Staged breast reconstruction with Saline-Filled implants in the irradiated breast: recent trends and therapeutic implications. *Plast.reconstr.Surg.* 2000;105:930.

34. Bosch G,Ramirez m. Reconstruction of the Nipple: A new technique. *Plast.Reconstr.Surg.*1984;73:977-979.
35. Weiss J,Herman O,Rosenberg L, Shafir R. The S Nipple-areola reconstruction. *Plast.Reconstr.Surg.*1989;83:904-907.
36. Esquenazi L. A one-stage Nipple Reconstruction with the “Modified Star” flap and immediate Tattoo: A review of 100 cases.*Plast.Reconstr. Surg.*1993;92:671-674.
37. Chang W. Nipple reconstruction with a T flap.*Plast.Reconstr. Surg.*1984;73:140-144.
38. Cronin E, et. al. Nipple reconstruction: The S Flap.*Plast.Reconstr. Surg.*1988;81:783-787.
39. Hartrampf C, Culbertson J. A dermal-fat for Nipple reconstruction. *Plast.Reconstr.Surg.*1984;73:982-983.
40. Thomas H,Gellis M,Pool R. Nipple reconstruction with a new local tissue flap. *Plast.Reconstr.Surg.*1996;97:1053-1056.
41. Hiroko YT,Yoshiaki T,Kensuke K,Toshihiko Y. Nipple-areola reconstruction with a dermal-fat flap and rolled auricular cartilage. *Plast.Reconstr.Surg.*1996;100:431-435.
42. Herrera F, Hollebecq A, y col. Experiencia en reconstrucción del complejo areola-pezones en el Instituto Oncológico Luis Razetti. *Rev.Cir. Plast.Reconstr.Venez.*2001;3(1):9-13.
43. Gotera G, Hollebecq A, y col. Recidiva de carcinoma de mama en pacientes sometidas a reconstrucción. *Rev.Cir.Plast.Reconstr.Venez.*1999;1(1):6-9.
44. Gotera G, Hollebecq A, y col. Factores pronósticos anatomopatológicos para recidiva tumoral en reconstrucciones mamarias. *Rev.Cir.Plast. Reconstr.Venez.*1999;1(1):10-14.
45. Slavin S.,Love S.,Goldwyn R.Recurrent breast cancer following immediate breast reconstruction with myocutaneous flaps. *Plast.Reconstr. Surg.*1994;93:6,1191.
46. Goldwyn R.M. Breast reconstruction after mastectomy. *N.Engl.J. Med.*1987;317:1711-1714.

CAPÍTULO XLII
CÁNCER DE MAMA EN EL HOMBRE

JUAN CARLOS POZO PARILLI
SARA OTT

En el hombre sano, la mama es una estructura rudimentaria compuesta por pequeñas glándulas poco desarrolladas en una envoltura cutáneo-adiposa, sobre la cual se pueden producir alteraciones estructurales y funcionales similares a las que ocurren en la mujer, por inflamación, neoplasias y por desajustes hormonales entre los niveles de estrógenos y andrógenos, ya sea por causas orgánicas o por drogas.

Epidemiología

El cáncer de mama en el hombre (CMH) es una rara enfermedad en el mundo entero, representa el 1 % de los cánceres de mama diagnosticados en los Estados Unidos y menos del 5 % de todas las muertes por cáncer en el hombre para el año 2007; en cuanto a la incidencia mantiene una relación mujer-hombre de 100:1. La mejor estimación es 1 caso por cada 100.000 habitantes y la edad promedio de aparición de esta enfermedad es entre 60 y 70 años (1). Para el año 2009 hubo 1910 nuevos casos con CMH y 440 muertes por esta causa (2).

La incidencia más alta registrada ha sido de 3.4 casos por 100.000 habitantes en Recife, Brasil y la más baja es de 0.1 casos por 100.000 habitantes en Hungría, Japón y Singapur. En algunos países, la alta tasa ha sido atribuida a infecciones endémicas que producen daño hepático crónico, que conduce a lo que parece ser lugar común a todos los factores etiológicos de esta enfermedad, un hiperestrogenismo. Sin embargo, otros factores están por ser definidos que explicarían por ejemplo, por qué los judíos como grupo racial tienen una alta tasa de 2.3 casos por 100.000 habitantes por año, aún no viviendo en Israel (3).

El CMH está aumentando continuamente a razón de 1,1 % anual y los factores de riesgo asociados a este cáncer son: predisposición genética, familias con mutación del gen BRCA2, disfunción testicular debido al síndrome de Klinefelter, factores ambientales como la exposición crónica al calor y también, a las radiaciones ionizantes en pacientes con antecedentes de

tratamientos previos con radioterapia para linfomas o crecimiento tumoral del timo (4) (5).

En meta análisis y estudios control se confirma que el riesgo a desarrollar cáncer de mama en hombres estaba asociado a solteros, descendientes judíos, enfermedad mamaria benigna previa, ginecomastia, historia de patología testicular, enfermedad hepática y antecedente familiar en primer grado con cáncer de mama. Muchos de estos factores de riesgo sugieren condiciones donde hay exceso de estrógenos o falla de andrógenos y esto también puede ocurrir secundario a orquitis, testículos no descendidos y otras lesiones testiculares. De nuevo parece relacionado a un desajuste hormonal; sin embargo, no se ha demostrado niveles anormales de testosterona al momento del diagnóstico (6).

La cirrosis hepática causada por esquistosomiasis, alcoholismo, hepatitis crónica entre otras, ha sido asociada al CMH, esta limita la actividad del hígado de metabolizar la producción de estrógenos endógenos, llevando a un estado de relativo hiperestrogenismo con un aumento plasmático de la relación estrógeno-testosterona. El excesivo consumo de alcohol, además de lesionar el hígado, puede ocasionar daño del tejido mamario, el etanol es un metabolito que puede directamente alterar el epitelio de la mama y promover la carcinogénesis, pero quizás lo más relevante es que altera el metabolismo del estradiol a catecol estrógeno. En el hígado, el estradiol circulante se convierte con rapidez en estrona mediante la 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa. Parte de la estrona, también potente estrógeno, reingresa a la circulación y la mayor cantidad de ella se metaboliza convirtiéndose en un estrógeno muy débil como es el estriol y el estrógeno catecol, luego se secretan cantidades moderadas a través de la bilis hacia el intestino. Por lo tanto, cuando este metabolismo se altera, los niveles de estradiol se mantienen altos y no son convertidos a sustancias menos potentes, es por esto que el funcionamiento hepático es fundamental en el mantenimiento de esa regulación de la actividad estrogénica y su alteración se traduce en un estado de hiperestrogenismo (3) (5).

La asociación entre ginecomastia y CMH ha sido reportada (6), así como la relación entre la aparición de CMH y el uso de drogas como: Finastaride (usada para hiperplasia prostática), digoxina, espironolactona, marihuana y estrógenos exógenos. También la obesidad y enfermedad tiroidea se han asociado con el incremento de la relación estrógeno/testosterona y ginecomastia, aún cuando esto ha sido negado por otros autores como factor etiológico del CMH (3) (7).

La prolactina se ha postulado como iniciadora del cáncer en algunos pacientes; sin embargo, estados fisiológicos que producen exceso de prolactina, como múltiples embarazos, no están asociados al aumento de la incidencia de cáncer de mama. Solo algunos casos han sido reportados de hombres con prolactinomas y cáncer de mama (8) (9). Otro elemento a considerar es el hecho de que los andrógenos parecen tener un efecto protector sobre la aparición de neoplasias en la glándula mamaria inhibiendo la proliferación celular. En algunos casos se ha demostrado falla androgénica por mutación en el cromosoma X de un área responsable del control de la transcripción, en el gen del receptor de andrógeno, esto se expresa directamente con evidencia clínica y endocrinológica de resistencia a los andrógenos y está asociado a CMH (10).

Genética

Las mutaciones genéticas y la herencia parecen tener un importante rol en el riesgo de aparición del CMH, numerosas evidencias científicas han demostrado esta afirmación. Portadores de alteraciones genéticas como mutaciones de BRCA 1 y BRCA 2 se han asociado a un importante aumento del riesgo acumulado y de la incidencia de cáncer de mama en mujeres, estudios recientes como el reporte del National Cancer Institute Cancer Genetics Network, sugiere que el riesgo acumulado del cáncer de mama en hombres hasta la edad de los 70 años es de 1.2 % en portadores de mutaciones de BRCA 1 y de 6.5 % en portadores de mutaciones de BRCA 2, lo cual es 100 veces más alto que en la población masculina normal (11).

En estudios de pacientes con cáncer de mama en hombre, la mutación del BRCA 2 ha sido detectada en el 14 % de ellos; pero además, el 85 % de estos pacientes tuvieron una historia familiar de cáncer de mama. Es importante resaltar que los portadores de esta mutación presentaron tumores de mal pronóstico, de alto grado y con HER2Neu +. Otras mutaciones asociadas al CMH son: mutación del gen CYP17 y mutación del receptor de andrógeno (3). Por lo tanto, estos pacientes deben instruirse de someterse a programas de pesquisa con examen médico y estudios de imágenes periódicos, como sujetos de alto riesgo.

El factor de riesgo genético más poderoso y más conocido es el síndrome de Klinefelter, este resulta de una condición de la herencia de un cromosoma X adicional (XXY). Estos pacientes tienen testículos atrofícos, ginecomastia, altos niveles de gonadotrofinas (FSH, LH) y bajos niveles de

testosterona. El riesgo es 20 a 50 veces más alto para cáncer de mama que un hombre con genotipo normal (12) (13) (14). Las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR: *epidermal growth factor receptor*) y sobreexpresión del EGFR son raras en hombres, en un estudio de 12 casos mostraron que los que tenían Ki67 estaban asociados a peor pronóstico (15) (16).

Clínica

El hombre tiene glándulas mamarias rudimentarias, no desarrolladas, pero si estuvieran expuestas a los cambios hormonales, serían similares a las femeninas.

En el cáncer de mama del hombre, la mayoría de los tumores se manifiestan como un nódulo no doloroso, de consistencia firme, que produce retracción de la piel y está generalmente localizado en el espacio retro areolar, a menos de 1cm de distancia del complejo areola-pezón (3). También se pueden encontrar en el cuadrante supero externo y es más frecuente en la mama izquierda, según reportan la mayoría de las series (5). La secreción por el pezón (telorrea) es un síntoma infrecuente, pero cuando ocurre es un elemento de alarma, si es serosanguinolenta o hemática se debe sospechar en cáncer. Otros datos de alarma para malignidad son: retracción o ulceración de la piel, fijación del tumor al músculo pectoral, crecimiento rápido y aparición de ganglios axilares (17).

En un estudio que evaluó 519 hombres cuyo motivo de consulta fue masa palpable en la mama, el 6 % de ellos tenía cáncer de mama, este reporte nos debe alertar a no subestimar los nódulos mamarios en el sexo masculino (18). El diagnóstico diferencial debe establecerse con: ginecomastia, mastitis, LOE metastásico, absceso mamario, sarcomas, entre otros.

Usualmente el diagnóstico es tardío y cuando ocurre, el 40 % son estadios III y IV, lamentablemente esto compromete el pronóstico y la sobrevida (19).

El aumento absoluto o relativo de los estrógenos produce en el hombre crecimiento de la glándula mamaria uni o bilateral llamado ginecomastia (ver figuras 1 y 2), este es el motivo de consulta más frecuente y el principal diagnóstico diferencial con los tumores de mama en el sexo masculino.



Figura 1. Ginecomastia unilateral en mama izquierda.

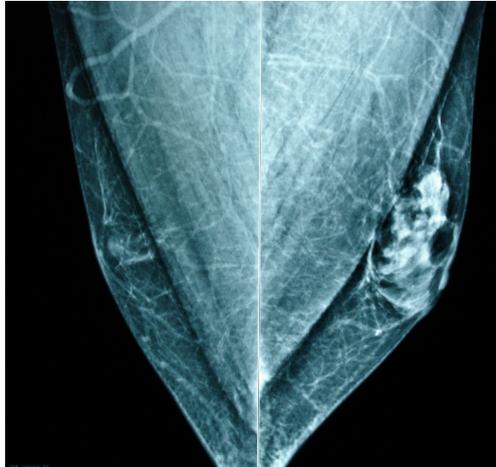


Figura 2. Mamografía de ginecomastia unilateral.

Está caracterizado por hiperplasia de los conductos y el estroma, sin desarrollo de los lobulillos. Hay además multiplicación del número de ductos, que se elongan y se ramifican con la estimulación hormonal. Los cambios en el estroma son infiltración periductal de células plasmáticas, linfocitos y mono nucleares. Cuando esto sucede siempre se debe descartar hepatopatías, patología testicular, drogas, alcoholismo, trastornos hormonales, enfermedades genéticas (síndrome de Klinefelter). El diagnóstico definitivo se logra evaluando al paciente físicamente, estudios de imágenes con mamografía, ultrasonido mamario y cuando es necesario biopsia con aguja de corte.

Diagnóstico

El enfoque inicial de los hombres con cáncer de mama debe ser el cuidadoso examen clínico, buscando los síntomas y los signos locoregionales ya descritos que muestran el tumor mamario, haciendo énfasis además en los antecedentes personales y familiares pertinentes. Una vez detectado el tumor, el protocolo diagnóstico incluye la mamografía, el ultrasonido, los estudios citopatológicos e histológicos obtenidos de la secreción por el pezón cuando está presente, la punción con aguja fina del tumor y la biopsia con aguja de corte. Una vez confirmado el diagnóstico, todos los estudios de extensión para enfermedad a distancia deben ser completados.

En la mamografía se observa como una lesión nodular, retro areolar, espicular o de márgenes imprecisos, las micro calcificaciones son infrecuentes, se aprecia su cercanía o infiltración a la piel, retracción del pezón y fijación al músculo (ver figura 3). Debido a lo infrecuente de esta patología, la mamografía de pesquisa solo estaría indicada para los grupos de alto riesgo. En general, el 96 % de las mamografías en hombres revelan hallazgos benignos. El 62 % son ginecomastias y el 83 % de los hombres con ginecomastia se le puede atribuir al uso de medicamentos (20).

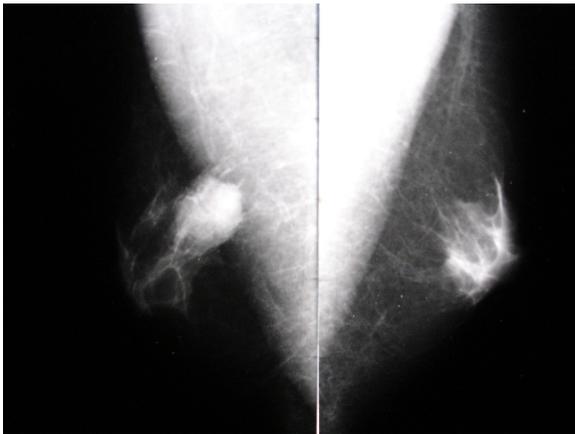


Figura 3. Mamografía carcinoma mama derecha

En un estudio realizado en el MD Anderson (21) de 57 pacientes con diagnóstico de CMH, se demostró que el 95 % se presentaron con masa palpable y 4 % con inversión del pezón, además el 40 % tenía ginecomastia. El 69 % de las mamografías mostró tumor, 29 % tumor más micro calcificaciones y 2 % solamente tenía micro calcificaciones. En el 47 % de los pacientes hay compromiso de los ganglios axilares y el ultrasonido tuvo un rol

importante en la evaluación de las áreas de drenaje (22). Las características mamográficas son: tumor irregular con espiculaciones o márgenes imprecisos, las calcificaciones cuando se presentan son típicamente pleomórficas y segmentarias. Estas lesiones cuando son evaluadas por ultrasonido se muestran como heterogéneas, hipoeoicas, el tumor es típicamente irregular con márgenes micro lobulados.

La mamografía y el ecosonograma tienen un valor predictivo negativo del 100 % en la evaluación de tumores de mama en el hombre. La mamografía tiene una excelente sensibilidad y especificidad para el CMH y debe ser incluida en todos los casos con tumores de mama, como el estudio de imagen inicial (23).

Otras herramientas diagnósticas como la resonancia magnética nuclear (RMN) se utilizan en las pacientes con cáncer de mama cuando existen hallazgos de imágenes no concluyentes, evidencias actuales sugieren que los criterios usados para caracterizar los tumores de mama en mujeres usando RMN, también aplican para CMH, aunque no hay data prospectiva para asegurarlo, en algunos casos puede ser útil (24).

La incidencia de cáncer en hombres que presentan secreción por el pezón es de 57 % en contraste con el 16 % de las pacientes mujeres que consulta por este síntoma. En ausencia de otros hallazgos clínicos pudiera orientar hacia la sospecha de carcinoma no invasivo y abrir una ventana hacia el diagnóstico temprano (25). Se plantea que los hombres que presenten secreción por el pezón deben ser estudiados para descartar un cáncer subyacente, su detección en estadios precoces puede conferirle un beneficio en la supervivencia. Cuando la citología de la telorrea es positiva es muy útil; sin embargo, puede tener hasta un 50 % de falsos negativos (26).

Otra herramienta diagnóstica es la punción con aguja fina (PAF). Existe una buena correlación entre el diagnóstico citológico obtenido por PAF y el diagnóstico histológico definitivo en las lesiones malignas de mama en el hombre, con una sensibilidad del 100 % y una especificidad del 90,2 %. Por lo que la citología por punción puede considerarse como un abordaje inicial poco invasivo, para el diagnóstico en la sospecha del CMH (27). Es importante considerar siempre que se detecten adenopatías axilares asociadas a tumores de mama, el estudio citológico de estos ganglios sospechosos, realizando PAF eco guiada.

El diagnóstico definitivo se obtiene con la biopsia utilizando agujas de corte o corte y vacío, esta debe realizarse guiada por imágenes. En los casos

de tumores se hacen eco guiadas y en micro calcificaciones biopsias este-reotáxicas guiadas por mamografía. La ventaja de este procedimiento es la alta sensibilidad y especificidad, además que permite realizar estudios de inmunohistoquímica que ofrecerán información pronóstica importante para planificar la secuencia de tratamiento.

Patología

El tumor más común es el carcinoma ductal infiltrante, 85 % de todos los casos. El carcinoma lobulillar es sumamente raro y esto se debe a que la mama masculina carece de acinos y lóbulos. El carcinoma ductal *in situ* (CDIS) en mujeres alcanza el 20 % a 25 % de todos los casos, en el hombre se reporta de 0 % a 17 %, con una media de 7 %. El carcinoma de Paget es muy raro en el hombre y se asocia a una peor sobrevida (²⁸).

Los tumores en el hombre expresan los receptores hormonales de estrógenos positivos (RE+) en un 91 % y receptores de progesterona positivos (RP+) de 75 % a 96 % de los casos, en contraste con la prevalencia de RE+ y RP+ en las mujeres, solo en el 60 % a 70 %. La sobre expresión del HER-2neu es 29 % en pacientes hombres y similar en la mujer con 30 % (²⁹). Los CMH tienen una sobre expresión de los receptores de andrógenos positivos (RA+) en un 95 % (3).

En una serie retrospectiva importante realizada en los Estados Unidos con 612 casos con cáncer de mama en hombres (CMH), la mayoría presentaban RE y RP positivos en una proporción mayor que en las mujeres, presentaban en estadios precoces ganglios negativos; sin embargo, al compararlos con grupos similares de mujeres, la sobrevida era significativamente menor (6,1 años ♂ vs 14,6 años ♀) $p < 0,005$. No obstante, esto pudiera ser debido a otras causas, ya que se trata de una población de veteranos, aunque queda abierta la hipótesis que existan diferencias biológicas entre los tumores de los diferentes sexos, 42 % hombres ganglios positivos vs 28 % mujeres ganglios positivos ($p < 0,0001$) y 96 % hombres RE+ vs 89 % mujeres RE+ ($p < 0,005$).

Es importante señalar que la mortalidad fue mayor en hombres que en mujeres RE+ recibiendo ambos grupos tamoxifen, esto pudiera sugerir que el estatus de los receptores hormonales en los hombres, no se traduce en la misma respuesta que las mujeres a la terapia hormonal.

La actividad o índices de proliferación tumoral en los hombres fue mayor en los pacientes receptores hormonales positivos que en los receptores negativos, esto sugiere que el estatus de los receptores en los hombres no tiene la misma interpretación que en las mujeres, ya que es posible que exista una mayor sensibilidad de los RE en un ambiente bajo en estrógenos, como el del hombre normal. Esto puede traducirse en un aumento de la respuesta de los blancos celulares de los estrógenos como la expresión de Bcl-2, el cual inhibe la apoptosis y tiene una alta incidencia de expresión en CMH, lo que pudiera explicar esa mayor actividad proliferativa y el comportamiento biológico más agresivo de estos tumores (30) (31).

Estudios recientes comparando tumores de hombres y mujeres en cuanto a inmunohistoquímica y biomarcadores moleculares, usando muestras de tejidos control, en matrices (tissue microarrays) demostraron: el subgrupo Luminal A (RE+;RP+;HER2-) era más común fenotipo para ambos sexos, el subgrupo Luminal B (RE+;RP+;HER2+) no era común en hombres y que el subgrupo triple negativo o basal-like (RE-; RP-; HER2-; CK5/6+) era infrecuente en ambos. La data derivada de este estudio les permite plantear la hipótesis, que el cáncer de mama es biológicamente diferente entre hombres y mujeres, lo cual tendría implicaciones terapéuticas (32).

Tratamiento

Las bases para el tratamiento del CMH son sustentadas en la experiencia acumulada para el cáncer de mama femenino, el tratamiento locoregional con cirugía más radioterapia y el tratamiento sistémico con hormonoterapia por la alta prevalencia de tumores receptores hormonales positivos. La quimioterapia se indica para los pacientes con enfermedad avanzada y ganglios positivos.

Cirugía

La mastectomía total más ganglio centinela es el tratamiento de elección para tumores confinados al tejido mamario con axila clínicamente negativa. Hasta hace poco tiempo el tratamiento para todos los casos era mastectomía radical modificada (MRM); sin embargo, esta actualmente se reserva para aquellos pacientes en los que hay invasión de la piel, de la pared muscular o ganglios comprometidos para el momento del diagnóstico.

La mastectomía preservadora no es una opción terapéutica segura a considerar en el tratamiento del CMH, ya que existe poca cantidad de tejido

mamario para obtener márgenes libres con un resultado cosmético adecuado, sin reseca toda la mama y además, por la frecuente localización retro areolar de estos tumores.

En cuanto a la utilización del ganglio centinela (GC) para evaluar la axila en los pacientes con CMH, las series más importantes coinciden en señalar que los resultados y su utilidad como valor predictivo negativo en el compromiso de los ganglios axilares es similar a la obtenida en la mujer. Se consigue el GC en el 96 % a 97 % de los casos, utilizando colorante y radiofármaco, cerca del 45 % de ganglios centinelas son positivos y en un 56 % de los casos el centinela es el único ganglio positivo; además, en seguimientos largos no se observan recaídas axilares en los casos de GC (-). Esto permite recomendar el procedimiento para todos aquellos pacientes hombres con cáncer de mama y axila clínicamente negativa (33) (34) (35) (36).

Radioterapia

Aunque la radioterapia se usa casi de rutina como tratamiento adyuvante en el cáncer de mama en el hombre para disminuir la recaída local en todos los estadios, la radioterapia post mastectomía sigue las mismas indicaciones que para el cáncer de mama en la mujer (37).

En la actualidad se recomienda radioterapia post mastectomía en pacientes de alto riesgo de recurrencia locoregional (>20 %), que son aquellos con tumores grandes >5cms, 4 o más ganglios axilares positivos y los T4. Los pacientes de riesgo intermedio (10-20 %), que incluyen T1 y T2 con 1 a 3 ganglios positivos y un vaciamiento menor de 10 ganglios, edad <45años, márgenes positivos, tumor de alto grado o embolismo linfo vascular se debería considerar radioterapia, ya que se ha demostrado que esto tiene un impacto no solo en el control locoregional sino en la sobrevida global a largo plazo. También deben considerarse para radioterapia post mastectomía a los pacientes con factores adversos que por alguna causa no puedan recibir tratamiento sistémico. En los casos de CMH además debe considerarse factores como la relación tamaño de la mama-tamaño del tumor y la frecuencia con la que lesiones pequeñas tienen invasión a piel o a la pared costal.

Tratamiento sistémico

Los hombres se benefician igual que las mujeres de la quimioterapia adyuvante, así como de la terapia hormonal ya que el 90 % de los tumores

de los pacientes con CMH son receptores de estrógenos positivos. Se ha reportado que hasta 21 % de los pacientes masculinos abandonan el tratamiento con tamoxifen por toxicidad, que se manifiesta como: disminución de la libido, ganancia de peso, calorones, cambios del carácter y depresión. El tamoxifen durante 5 años es tratamiento estándar en la adyuvancia y es la droga de elección para la enfermedad metastásica. Se han reportado beneficios en cuanto a mejorar significativamente la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global, para los hombres que reciben tratamiento hormonal adyuvante al compararlos con grupos control históricos (38) (39). El uso de inhibidores de aromatasas (anastrozol, letrozol y exemestane) en la adyuvancia de CMH es controversial, porque no se ha demostrado que disminuyan los niveles de estradiol en forma suficiente, en pacientes con testículos normales (30).

Algunos efectos secundarios severos poco frecuentes han sido reportados como niveles altos de triglicéridos. El tamoxifen estimula la síntesis hepática de VLDL, la cual es la principal transportadora de triglicéridos, disminuye el catabolismo de las LDL y VLDL por disminución de la actividad de la enzima lipoprotein lipasa y la lipasa hepática. La importancia de este fenómeno y la evaluación riesgo beneficio para cada paciente debe ser considerada, tomando en cuenta que la edad promedio para el momento del diagnóstico es elevada (40).

El uso de la quimioterapia se basa en la larga experiencia del tratamiento del cáncer de mama femenino; sin embargo, series retrospectivas han demostrado que los pacientes con CMH también se benefician del tratamiento adyuvante (30) (41). La adyuvancia con quimioterapia se usa de rutina en aquellos pacientes RE- y en los de alto riesgo: por tumores grandes, invasión local o ganglios axilares positivos. Los esquemas utilizados son regímenes estándares basados en antraciclinas más ciclofosfamida, cuatro ciclos, seguidos de cuatro ciclos de taxanos. También se ha usado CMF (ciclofosfamida, metrotexate y 5 fluoracilo); sin embargo, los esquemas de quimioterapia basados en doxorubicina han sido asociados con tasas de respuesta favorables en el hombre (42). En los casos de pacientes con tumores localmente avanzados también se ha utilizado quimioterapia neoadyuvante (38).

Para evaluar la eficacia de estos tratamientos en el hombre con cáncer de mama, es necesaria la realización de estudios prospectivos y multicéntricos que permitan recoger la data suficiente para determinar las mejores opciones terapéuticas.

Pronóstico

Se considera que el estatus de los ganglios axilares es el factor pronóstico más importante en la evolución y la sobrevida. Sin embargo, en numerosas publicaciones se resalta el hecho que en los hombres el diagnóstico ocurre más tardío, lo que implica estadios más avanzados. Es frecuente que se demuestre un período más largo de tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico, en el hombre que en la mujer. Por supuesto, esto se traduce en un peor pronóstico de la enfermedad para los casos de CMH (43).

Un estudio con 335 pacientes con CMH, realizado en MD Anderson Cancer Center en un período de 20 años, claramente resalta el impacto que tiene en el pronóstico, la presencia de metástasis axilares. Se reporta una tasa de sobrevida a los 10 años que decrece en la medida que aumenta el número de ganglios positivos, de 84 % para pacientes ganglios negativos vs 44 % para pacientes con 1 a 3 ganglios positivos y 14 % para aquellos con cuatro o más ganglios positivos (44). Otras investigaciones coinciden en la importancia de conocer el estado de la axila para establecer el pronóstico de la enfermedad y se reitera que cuando se comparan grupos de hombres y mujeres con el mismo número de ganglios comprometidos, el pronóstico y la sobrevida global es similar 45, también cuando son comparados por edad, grado y estadio de la enfermedad (46) (47) (48).

Como no hay pesquisa en el hombre, ni una alarma social sobre la enfermedad, el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico es más largo que en la mujer —rango de 4 a 18 meses— y esto por supuesto tiene un impacto en la disminución de la sobrevida. La sobrevida global para el CMH es similar a la de la mujer, tienen algunas diferencias epidemiológicas y biológicas, la impresión de que en el hombre esta enfermedad tiene un peor pronóstico, puede tener su origen en que el diagnóstico es más tardío y por lo tanto el tratamiento se inicia en estadios más avanzados de la enfermedad (49).

Es por esto que es necesario informar y educar, tanto a la población general como a los profesionales de la salud sobre cómo identificar la población de riesgo y los síntomas y signos que permitan hacer el diagnóstico precoz de esta patología.

La incidencia de cáncer de mama en hombres ha aumentado significativamente entre 1973-1998 (0,86 a 1,08 por 100.000 hab) ($p < 0,001$). En

los hombres son más frecuentes la presencia de ganglios positivos para el momento del diagnóstico en comparación con las mujeres con cáncer de mama ($p < 0,001$).

Los hombres tienen tumores más frecuentemente positivos para RE que las mujeres ($p < 0,001$). Los pacientes con CMH se presentan con estadios más avanzados de la enfermedad que las mujeres, para el momento del diagnóstico ($p < 0,001$). La tasa de supervivencia al comparar estadio por estadio, hombres y mujeres, no tienen diferencia. El tamaño del tumor y ganglios axilares positivos son factores pronósticos adversos significativos (49)

Múltiples estudios soportan la tesis de que los hombres con cáncer de mama se beneficiarán de un seguimiento a largo plazo y pesquisa, no solo para cáncer de la mama contra lateral, sino para otras neoplasias. En este estudio del Roswell Park Cancer Institute de New York, con 4.873 pacientes estudiados con CMH, 1.001 pacientes (21 %) tuvieron otro tipo de cáncer primario y solo 93 pacientes (1,9 %) presentaron un segundo cáncer de mama. La mayor incidencia de una segunda neoplasia no relacionada con cáncer de mama, ocurrió después del diagnóstico, principalmente en próstata, colon y aparato urinario. Esto pudiera ser atribuido al incremento de la supervivencia de los pacientes con cáncer de mama después del tratamiento y en algunos casos, asociados a síndrome de cáncer hereditario. Además, es importante considerar que la edad promedio para este grupo de pacientes era > 60 años, lo que hace más probable la aparición de las neoplasias descritas, propias en estos grupos etarios (50).

Conclusiones

Los hombres portadores de la mutación del gen BRCA2 tienen 80 a 100 veces más riesgo de tener cáncer de mama que la población general, este es el gen que tiene la asociación más fuerte con la aparición de esta enfermedad. Existen otras mutaciones de genes como: BRCA1, CHEK2, AR y el PTEN también asociados al aumento del riesgo de CMH, esto soporta la idea de que hay un rol importante en la predisposición genética para desarrollar esta enfermedad. Sin embargo, solo alrededor de 40 % de los casos pueden ser explicados por estas mutaciones; por lo tanto, otros estudios con énfasis en los perfiles genéticos de estos pacientes y los perfiles moleculares de sus tumores, son necesarios para saber más sobre la etiología.

El pico de incidencia está entre la sexta y séptima década de la vida, se han relacionado también a exposición prolongada a altas temperaturas

en el trabajo diario, hiperestrogenización resultante del síndrome de Klinefelter, disfunción gonadal, obesidad, alcoholismo, exposición a radiaciones ionizantes, mutaciones, hormonas exógenas, tratamientos antiandrogénicos; pero la ginecomastia no se considera un factor de riesgo.

Existe un aumento en la incidencia del cáncer de mama tanto en hombres como en las mujeres, en estas últimas quizás explicable por la alerta mediática, planes oficiales de pesquisa mamográfica y educación, pero en el hombre, estos elementos no entran en juego. La longevidad pudiera ser un factor implicado.

Después del estatus de los ganglios axilares el factor más influyente en el pronóstico fue la duración de los síntomas, que suele ser mayor que en las mujeres. Aquellos pacientes que presentaron los síntomas por más de 6 meses hasta el momento del diagnóstico, tuvieron menor sobrevida que aquellos en los cuales los síntomas tenían menos de 6 meses de duración ($p=0,03$). Definitivamente, hay un retardo en el diagnóstico en el hombre, probablemente por la falta de información y además porque la mayoría de los médicos, no están familiarizados con la enfermedad. El mal pronóstico está asociado a un retardo en el diagnóstico, el prestarle atención a los síntomas y su evaluación temprana puede tener un impacto en la sobrevida. La secreción por el pezón puede ser un síntoma de enfermedad precoz que debe ser estudiado. Los grupos identificados de alto riesgo, deben someterse a exámenes clínicos y de imágenes, periódicos.

El tratamiento de elección es la mastectomía total mas ganglio centinela y la mastectomía radical se reserva para los casos localmente avanzados. La radioterapia post operatoria y el tratamiento sistémico adyuvante, siguen los mismos lineamientos que para el cáncer de mama en la mujer. En los pacientes con RE+ se recomienda el uso de hormonoterapia con Tamoxifen por 5 años.

Referencias

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jul-Aug;59(4):225-249. Epub 2009 May 27.
2. American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2009. Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2009.

3. Kari B. Wisinski and William Gradishar: Male Breast Cancer. In: Jay R. Harris et al, eds. Diseases of the breast 4th ed. Philadelphia by Lippincott Williams & Wilkins. USA: Chapter 64, 775-780. 2010
4. Agrawal A, Ayantunde AA, Rampaul R, Robertson JF. Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 May;103(1):11-21. Epub 2006 Oct 11.
5. Pozo Parilli, J.C; Godayol, Fernando; Ott, Sara. Carcinoma de Mama en Hombres. Reporte de cuatro casos y revisión de la literatura. *Revista Venezolana de oncología.* 1998 Vol 10. N°4, Octubre-Diciembre.
6. Sasco Aj, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review Article: Epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected a etiological factors. *Int. J. Cancer* 1993;53(4):538-549.
7. Thomas DB, Jimenez LM, McTiernan A, Rosenblatt K, Stalsberg H, Stemhagen A, Thompson WD, Curnen MG, Satariano W, Austin DF, et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. *Am J Epidemiol.* 1992 Apr 1;135(7):734-748.
8. Volm MD, Talamonti MS, Thangavelu M, Gradishar WK. Pituitary adenoma and bilateral male breast cancer: an unusual association. *J Surg Oncol.* 1997 Jan;64(1):74-8. *Surg Today.* 1993;23(3):251-255.
9. Haga S, Watanabe O, Shimizu T, Iida T, Imamura H, Kajiwara T, Fujibayashi M. Breast cancer in a male patient with prolactinoma. *Nat Genet.* 1992 Oct;2(2):132-134.
10. Wooster R, Mangion J, Eeles R, Smith S, Dowsett M, Averill D, Barrett-Lee P, Easton DF, Ponder BA, Stratton MR. A germline mutation in the androgen receptor gene in two brothers with breast cancer and Reifenshtein syndrome. *Nat Genet.* 1992 Oct;2(2):132-134.
11. Tai YC, Domchek S, Parmigiani G, Chen S. Breast cancer risk among male BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Dec 5;99(23):1811-1814. Epub 2007 Nov 27.
12. Swerdlow AJ, Schoemaker MJ, Higgins CD, Wright AF, Jacobs PA; UK Clinical Cytogenetics Group. Cancer incidence and mortality in men with Klinefelter syndrome: a cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Aug 17;97(16):1204-1210.

13. Hultborn R, Hanson C, Köpf I, Verbiené I, Warnhammar E, Weimarck A. Prevalence of Klinefelter's syndrome in male breast cancer patients. *Anticancer Res.* 1997 Nov-Dec;17(6D):4293-4297.
14. Basham VM, Lipscombe JM, Ward JM, Gayther SA, Ponder BA, Easton DF, Pharoah PD. BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based study of male breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2002;4(1):R2. Epub 2001 Nov 21.
15. TA Vela-Chávez. EGFR genetic mutations of exons 19 and 21 are rare in male breast cancer. Poster session EBCC-6. Berlin, Germany 15-19, April 2008.
16. Syrjäkoski K, Jäntti J, Kallioniemi A, Karhu R. Mutations in the BRCA2 interacting DSS1 are not a risk factor for male breast cancer. *Int J Cancer.* 2007 Jan 15;120(2):444-446.
17. Poster session EBCC-6. Berlin, Germany 15-19, April 2008 Male breast Cancer in Chinese population. A 10 years review. Briston. U.K.
18. A. Al. Allak. Male breast Cancer. Poster session EBCC-6. Berlin, Germany 15-19, April 2008.
19. Ian S Fentiman, Alain Fourquet, Gabriel N Hortobagyi. Male breast cancer. *The Lancet-* 2006. Vol 367, Feb. 18
20. Hines SL, Tan WW, Yasrebi M, DePeri ER, Perez EA. The role of mammography in male patients with breast symptoms. *Mayo Clin Proc.* 2007 Mar;82(3):297-300.
21. Mathew J, Perkins GH, Stephens T, Middleton LP, Yang WT Primary breast cancer in men: clinical, imaging, and pathologic findings in 57 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Dec;191(6):1631-1639.
22. Adibelli ZH, Oztekin O, Gunhan-Bilgen I, Postaci H, Uslu A, Ihlán E. Imaging Characteristics of Male Breast Disease. *Breast J.* 2010 Jun 17. [Epub ahead of print]
23. Patterson SK, Helvie MA, Aziz K, Nees AV. Outcome of men presenting with clinical breast problems: the role of mammography and ultrasound. *Breast J.* 2006 Sep-Oct;12(5):418-423.
24. Morakkabati-Spitz N, Schild HH, Leutner CC, von Falkenhausen M, Lutterbey G, Kuhl CK. Dynamic contrast-enhanced breast MR imaging in men: preliminary results. *Radiology.* 2006 Feb;238(2):438-445. Epub 2005 Dec 21

25. Morrogh M, King TA. The significance of nipple discharge of the male breast. *Breast J.* 2009 Nov-Dec;15(6):632-8. Epub 2009 Sep 7.
26. Borgen PI, Wong GY, Vlamis V, Potter C, Hoffmann B, Kinne DW, Osborne MP, McKinnon WM. Current management of male breast cancer. A review of 104 cases. *Ann Surg.* 1992 May;215(5):451-7; discussion 457-459.
27. Wauters CA, Kooistra BW, de Kievit-van der Heijden IM, Strobbe LJ. Is cytology useful in the diagnostic workup of male breast lesions? A retrospective study over a 16-year period and review of the recent literature. *Acta Cytol.* 2010 May-Jun;54(3):259-264.
28. Donegan WL. Cancer of the breast in men. *CA Cancer J Clin.* 1991 Nov-Dec;41(6):339-354. Review.
29. Michaels BM, Nunn CR, Roses DF. Lobular carcinoma of the male breast. *Surgery.* 1994 Mar;115(3):402-405. Review.
30. Czene K, Bergqvist J, Hall P, Bergh J. How to treat male breast cancer. *Breast.* 2007 Dec;16 Suppl 2:S147-154.
31. Nahleh ZA, Srikantiah R, Safa M, Jazieh AR, Muhleman A, Komrokji R. Male breast cancer in the veterans affairs population: a comparative analysis. *Cancer.* 2007 Apr 15;109(8):1471-1477.
32. Speirs V, Ball G; Male Breast Cancer Consortium. Male versus female breast cancer: a comparative study of 523 matched cases reveals differences behind similarity. *Breast Cancer Res.* 2010 May 18;12 Suppl 1:O1.
33. Gentilini O, Chagas E, Zurrada S, Intra M, De Cicco C, Gatti G, Silva L, Renne G, Cassano E, Veronesi U. Sentinel lymph node biopsy in male patients with early breast cancer. *Oncologist.* 2007 May;12(5):512-515.
34. Rusby JE, Smith BL, Dominguez FJ, Golshan M. Sentinel lymph node biopsy in men with breast cancer: a report of 31 consecutive procedures and review of the literature. *Clin Breast Cancer.* 2006 Dec;7(5):406-410.
35. Flynn LW, Park J, Patil SM, Cody HS 3rd, Port ER. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. *J Am Coll Surg.* 2008 Apr;206(4):616-621. Epub 2008 Feb 21.

36. Port ER, Fey JV, Cody HS 3rd, Borgen PI. Sentinel lymph node biopsy in patients with male breast carcinoma. *Cancer*. 2001 Jan 15;91(2): 319-323.
37. Chakravarthy A and Kim CR. *Radiother Oncol*. Post-mastectomy radiation in male breast cancer. 2002 Nov;65(2):99-103.
38. Giordano SH, Perkins GH, Broglio K, Garcia SG, Middleton LP, Buzdar AU, Hortobagyi GN Adjuvant systemic therapy for male breast carcinoma. *Cancer*. 2005 Dec 1;104(11):2359-2364.
39. Ribeiro G, Swindell R. Adjuvant tamoxifen for male breast cancer. *Br J Cancer* 1992;65(2):252-254.
40. Santeufemia DA, Capobianco G, Dessole S, Tolu F, Fadda GM, Di Meglio G, Farris A. Tamoxifen induced severe hypertriglyceridemia in a male patient with breast carcinoma. *Breast J*. 2009 Nov-Dec;15(6): 675-6. Epub 2009 Aug 17.
41. Agrawal A, Ayantunde AA, Rampaul R, Robertson JF Male breast cancer: a review of clinical management. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 May;103(1):11-21. Epub 2006 Oct 11.
42. David J Winchester: Male breast cancer. In: Donegan & Spratt, eds. *Cancer of the breast* 5th ed. Saunders. Chapter 46, 951-958. 2002.
43. Cutuli, B. Male Breast Cancer. Analysis of treatment and strategies in 489 cases. Poster session EBCC-6. Berlin, Germany 15-19, April 2008.
44. Guinee VF, Olsson H, Moller T, Shallenberger RC, van den Blink JW, Peter Z, Durand M, Dische S, Cleton FJ, Zewuster R, et al. The prognosis of breast cancer in males. A report of 335 cases. *Cancer*. 1993 Jan 1;71(1):154-161.
45. Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer*. 1999 Feb 1;85(3):629-639.
46. Anderson WF, Althuis MD, Brinton LA, Devesa SS. Is male breast cancer similar or different than female breast cancer? *Breast Cancer Res Treat*. 2004 Jan;83(1):77-86.
47. O'Malley CD, Prehn AW, Shema SJ, Glaser SL. Racial/ethnic differences in survival rates in a population-based series of men with breast carcinoma. *Cancer*. 2002 Jun 1;94(11):2836-2843.

48. Roswit B, Edlis H. Carcinoma of the male breast: a thirty year experience and literature review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1978 Jul-Aug;4(7-8):711-716.
49. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU, Perkins G, Hortobagyi GN. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer.* 2004 Jul 1;101(1):51-57.
50. Wernberg JA, Yap J, Murekeyisoni C, Mashtare T, Wilding GE, Kulkarni SA. Multiple primary tumors in men with breast cancer diagnoses: a SEER database review. *J Surg Oncol.* 2009 Jan 1;99(1):16-19.

CAPÍTULO XLIII
TRATAMIENTO ACTUAL DEL CÁNCER
DE MAMA METASTÁSICO

EMILIO ÁLVAREZ SERRANO

¹ Oncólogo Clínico. Hospital Universitario de Caracas, Universidad Central de Venezuela, 2010.

I. Comentarios iniciales e históricos

El cáncer de mama metastásico ha sido considerado una enfermedad incurable y el objetivo terapéutico busca lograr una efectiva paliación manteniendo buena calidad de vida el mayor tiempo posible.

Con base en esta premisa se sabe desde hace algo más de 100 años, la respuesta del cáncer avanzado metastásico de mama a maniobras terapéuticas hormonales. Beatson en 1895 practicó la primera ooforectomía bilateral en una premenopáusica con enfermedad recidivante, 8 meses después la paciente lucía libre de enfermedad (1), este procedimiento constituyó el primer intento terapéutico formal para esta grave enfermedad y aproximadamente 10 años después cayó en desuso al demostrarse objetivamente que no era curativo, y para la época tenía una morbilidad operatoria considerable.

Posteriormente, entre las décadas de los años cuarenta y sesenta del siglo pasado, resurge el interés en la terapéutica hormonal de pacientes con cáncer de mama metastásico, “procedimientos ablativos”, tales como ooforectomías, adrenalectomías e hipofisectomías y comienza a conocerse la “hormonoterapia aditiva” mediante la administración de altas dosis de estrógenos, andrógenos y progestágenos (2).

La quimioterapia con combinación de agentes antineoplásicos se introduce en los años sesenta y fue recibido el aporte de Richard Cooper en 1969 con enorme expectativa, ya que reportó 88 % de respuestas globales en pacientes con cáncer de mama hormono-resistente, su presentación determinó 53 de 60 pacientes con respuesta al uso de citostáticos (3). El enfoque se conoció como “Régimen de Cooper”, y tanto este mismo como algunas de sus variantes no lograban el éxito citado y se objetivaron 60 % de respuesta globales con 10 a 15 % de remisiones completas y duración promedio no mayor a 10 meses (4).

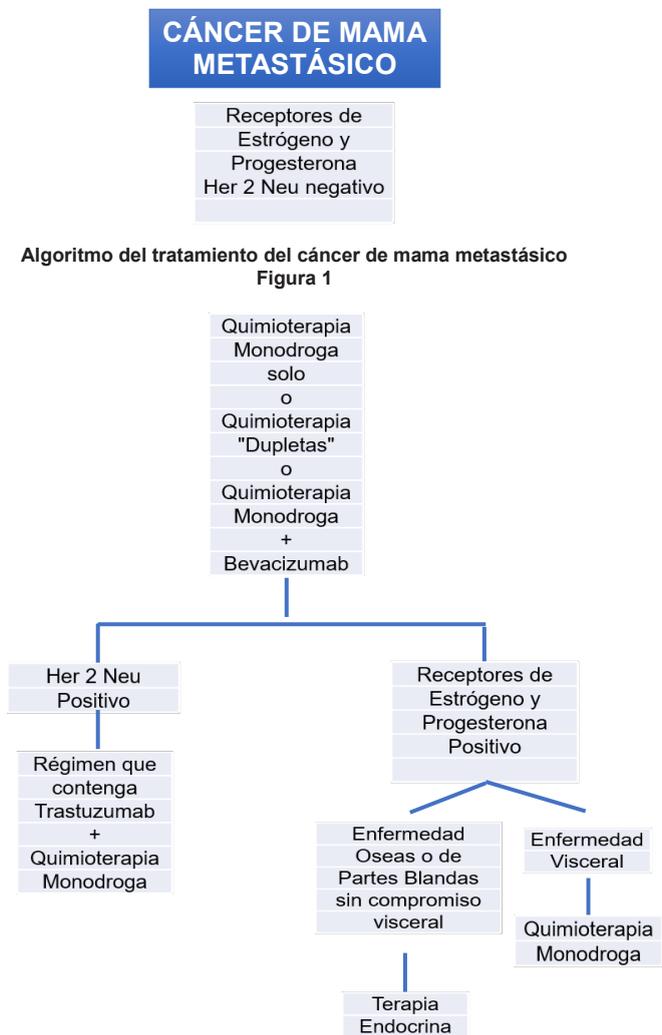
Las década de los años setenta y ochenta representaron un impulso sustancial en el conocimiento biológico de esta enfermedad; se comprendió y

demonstró el sustrato sobre el que descansa la hormonoterapia —descripción de los receptores estrógeno y progesterona— (5), se trabajó arduamente en estudios preclínicos y en las primeras fases de ensayos clínicos consiguiéndose nuevos fármacos que entraron a formar parte del armamentario terapéutico cuando en los noventa estudios fase III evidenciaron su valía; taxanos, vinorelbina, capecitabine son ejemplos de ellos. Esto incrementó notablemente la esperanza en las pacientes y en los investigadores clínicos del mundo entero, que luego de una etapa pesada y lenta en la que los conocimientos integrados de farmacocinética de drogas citostáticas, mecanismos de acción de las mismas y su relación al ciclo celular solo probaron ser más expectativas de laboratorio que materialización de logros clínicos (6).

II. Principios generales actuales en el tratamiento del cáncer de mama metastásico (7)

1. Debe conocerse con exactitud el diagnóstico definitivo de cáncer de mama metastásico, presencia de receptores hormonales y estado de expresión Her 2 Neu (debe biopsiarse alguna de las metástasis documentadas en los estudios de imágenes).
2. En la gran mayoría de las pacientes el objetivo del tratamiento es paliativo, aun cuando desde años recientes se reconoce un subgrupo de pacientes con remisión de larga duración.
3. Las pacientes con receptores hormonales positivos y enfermedad metastásica ósea y/o de partes blandas deben ser tratadas con terapia hormonal o endocrina. En premenopáusicas debe considerarse la ooforectomía y en postmenopáusicas los inhibidores de aromatasas.
4. Toda paciente con metástasis ósea debe recibir bifosfonatos (ácido zoledrónico, pamidronato o ibandronato).
5. Las pacientes con sobreexpresión del Her 2 Neu documentado en tejido tumoral según pauta de ASCO: Inmunohistoquímica +++/+++ o inmunohistoquímica ++/+++ con FISH ulterior positivo, deben medirse con trastuzumab más monodroga de quimioterapia.
6. El grupo de pacientes con enfermedad metastásica visceral y Her 2 Neu negativos en inmunohistoquímica, deben manejarse con quimioterapia balanceando: beneficios en supervivencia sin progresión y tasas de respuestas contra la toxicidad generada potencial del o los fármacos a utilizar. En líneas generales, se sabe que todas las opciones producen las mismas probabilidades de supervivencia global por lo que se considera que la “terapia con agente único” la elección en este subgrupo de

pacientes. Se han reportado “dupletas” —regímenes contentivos de dos citostáticos— que han mejorado las tasas de respuestas y hasta la sobrevida libre de progresión pero a expensa de una mayor toxicidad (8). La combinación de Taxanos (Paclitaxel o Docetaxel) más Bevacizumab ha incrementado las tasas de respuestas y la sobrevida sin progresión manteniendo cifras de toxicidad similares al taxano solo por lo que la combinación taxano-bevacizumab es la opción hoy más investigada en pacientes con enfermedad metastásica visceral sin sobreexpresión del Her 2 Neu, y debe considerarse una buena elección en estos momentos.



III. Comentarios y documentación del algoritmo descrito en la figura 1

1. Cáncer de Mama Metastático con sobreexpresión del Her 2 Neu:

Se ha señalado con anterioridad el concepto de la Asociación Americana de Oncología Clínica (ASCO), sobre el significado del citado término sobreexpresión del Her 2 Neu. Dicho concepto debe aplicarse a cabalidad.

- ¿Qué es el Her 2 Neu?

Es un gen cuyos nucleótidos en el DNA codifican una proteína transmembrana celular e intracitoplasmática con actividad tirosinkinasa y forma parte de la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico conocido con las siglas EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico). De manera tal que este factor de crecimiento epidérmico liberado al torrente circulatorio interactúa con el dominio extracelular del receptor y activa el sistema transmembrana hasta prender la cadena de eventos intracitoplasmáticos cuyo primer paso es la activación tirosinkinasa. Esto determina en el núcleo de la célula tumoral que sobreexpresa este miembro tipo 2 del EGFR desarrollo tumoral, proliferación celular, liberación metastásica y angiogénesis para aumentar el flujo sanguíneo tumoral. Este gen del Her 2 Neu se encuentra sobreexpresado en 20 a 30 % de los tumores de mama.

Existe un anticuerpo humanizado de ratón denominado trastuzumab que muestra excelente capacidad para unirse al dominio extracelular del receptor Her 2 Neu transmembrana y produce citotoxicidad mediada por anticuerpo y células inmunocompetentes, *in vitro* se comprobó en estudios preclínicos que este anticuerpo citotóxico contra líneas celulares tumorales que contengan el receptor Her 2 Neu pueden inhibir el desarrollo de células de cáncer de mama e incrementar los efectos citotóxicos conocidos de diversos agentes quimioterápicos como carboplatino, taxanos, vinorelbine (efecto sinérgico del trastuzumab con quimioterapia) (9) (10).

En el cuadro 1 se observa el estudio clínico de Slamon, el primero en evidenciar con metodología Fase III la superioridad de la combinación trastuzumab-paclitaxel por sobre el paclitaxel solo, logrando mejores tasas de respuesta y sobrevida libre de progresión de enfermedad (11).

Cuadro N°. 1

Trastuzumab (Herceptin) más quimioterapia vs quimioterapia sola en cáncer de mama metastático que sobreexpresan el receptor Her 2 Neu.

	Respuestas globales	Tiempo libre sin progresión	Sobrevida global
TRASTUZUMAD + PACLITAXEL	41%	6.9 Meses	22.1 Meses
PACLITAXEL SOLO	17%	3 Meses	18.4 Meses

(11)

Diversos autores han demostrado en estudios Fase II y Fase III lo reportado por Slamon, probando lo descrito con otros agentes Quimioterapicos, tal como se observa en los cuadros 2 y 3.

Cuadro 2

Cáncer de mama metastásico Regímenes con trastuzumab-monodroga de administración semanal.

Régimen	Tasa respuesta global	Tasa respuesta completa	Sobrevida sin progresión
Trastuzumab Vogel CL. JCO 2002; 20: 719-726	35%	8%	—
Docetaxel semanal Trastuzumab Esteva. JCO 2002; 20: 1800-1808	63%	0%	Enfermedad Estable Mayor 4 Meses 20%
Paclitaxel semanal Trastuzumab Seidran. JCO 2001; 19: 2587-2595	75%	4%	—
Vinorelbine semanal Trastuzumab Jahanzeb Oncologist 2002; 7: 410-417	75%	8%	Enfermedad Estable Mayor 6 Meses 5%

Cuadro 3

Cáncer de mama metastásico. Regímenes con trastuzumab-quimioterapia de administración cada 3 semanas

Régimen	Tasa Respuesta Global	Tasa Respuesta Completa	Sobrevida sin Progresión
Trastuzumab-Paclitaxel Cada 3 semanas Leyland. JCO 2003; 21: 3965-3971	60%	13%	10.5 Meses
Trastuzumab-CBCA Docetaxel BCIRG 007 Abstract JCO 2007 ASCO Proceed Chicago Pag. 345	73%	—	11.1 Meses

En términos de toxicidad debe tomarse en cuenta el incremento de cardiotoxicidad de la combinación de anticuerpo (trastuzumab) más agente de quimioterapia, sobre todo en pacientes que han recibido con anterioridad durante su terapia adyuvante antraciclínicos, esta toxicidad por lo general es reversible, mejora al suspender el fármaco y puede ser cabalmente evitada con el uso sistemático de procedimientos que cuantifiquen la fracción de eyección como expresión de la función ventricular mediante el uso del MUGA (estudio de medicina nuclear) y/o ecocardiografía.

2. Cáncer de mama con receptores de estrógenos y progesteronas negativos acompañados de Her 2 Neu no sobreexpresado:

Se deben tratar con quimioterapia las pacientes con:

- a. Enfermedad visceral.
- b. Enfermedad en progresión rápida y/o
- c. Enfermedad hormonorefractaria.

Se logran:

- Tasas de respuesta: entre 30 % y 60 % con buena calidad de vida medida por diversos test. Evaluación de calidad de vida no subjetiva.
- Existió controversia entre el uso de monodrogas y terapia de combinación de citostáticos, no se ha demostrado taxativamente habilidad en la segunda opción citada (terapia de combinación de citostáticos) en mejorar la sobrevida, pues el uso secuencial de monodrogas produce el mismo tiempo libre de progresión y sobrevida global (12), con menor toxicidad.

Estos datos pueden verse en cuadros 4 y 5.

Cuadro 4
Cáncer de mama metastático regímenes de quimioterapia monodroga semanal

Régimen	Tasa de respuesta global	Sobrevida sin progresión	Enfermedad estable mayor 6 meses
Docetaxel semanal JCO 2000; 18: 1212-1219	41%	—	17%
Paclitaxel semanal JCO 2001; 19: 4216-4223	21,5%	—	43%
Capacitabine Cáncer 2001; 92: 1759-1768	26%	—	31%
Vinorelbine Breast Cancer Res Treat 2000; 59: 223-229	53%	—	Duración Media Respuesta: 10 meses

Cuadro 5
Cáncer de mama metastático regímenes de quimioterapia administración de dos drogas, “dupletas”

Régimen	Tasa de respuesta completa	Tasa respuesta global	Sobrevida sin progresión
Adriamicina-Ciclofosfamida JCO 2003; 21: 968-975	7 %	46 %	31.9 semanas
Docetaxel Adriamicina JCO 2003; 21: 968-975	10 %	49 %	36 semanas
Docetaxel Capacitabine JCO 2002; 12: 2812-2823	5 %	42 %	—
Carboplatino Docetaxel Oncology 2003; 64: 207-212	8 %	61 %	Duración Media Respuesta: 8 meses

Se han evidenciado factores que predicen la resistencia a quimioterapia:

- Recaída en los primeros doce meses post-quimioterapia adyuvante.
- Progresión durante un esquema previo.
- Múltiples sitios de enfermedad visceral y bajo índice de “performance status”.

Son agentes de primera línea: Taxanos, Capecitabine, Adriamicina y Vinorelbine (esta ultima sobre todo en paciente añosa). En el caso de los

Taxanos hay regímenes de administración semanal con menor toxicidad y resultados similares, dos de ellos pueden observarse con sus respectivas referencias en el cuadro 4 (13).

En este grupo de pacientes se ha abierto una importante expectativa al demostrarse que el uso de monodrogas más Bevacizumab, mejora dos parámetros de eficacia como son las tasas de respuesta y la sobrevida sin progresión manteniéndose similar toxicidad con al citostático solo. En los cuadros 6 y 7 se visualizan estos resultados Fase III y se colocan sus respectivas referencias.

Cuadro 6
Quimioterapia monodroga más bevacizumab

ECOG 2010	Tasas respuesta	Sobrevida sin progresión	Sobrevida global
Paclitaxel + Bevacizumab	29.9%	11.4 meses	28.4 meses
Paclitaxel solo	13%	6.1 meses	25.2 meses

P<0.0004
NS

Miller K, Wang M: Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastático breast cancer. N Eng JM 2007: 2666-2676.

CUADRO N° 7

AVADO	Tasas de Respuesta	Sobrevida sin Progresión a 1 año
Docetaxel + Bevacizumab	63%	83%
Docetaxel solo	55%	73%

Miles D et al: Preliminary results from avado. Proceed Amer Cancer Societ abstract 1011. Chicago 2008.

3. Cáncer de mama metastático con receptores hormonales positivos

Mencionamos con anterioridad cómo la biología del cáncer de mama en este subgrupo de pacientes se iluminó en la década de los sesenta al conocerse la implicación de los receptores de estrógeno y progesterona como factores pronósticos y su uso terapéutico.

Los cuadros 8 y 9 nos permiten visualizar cómo la presencia del receptor de estrógeno positivo bajo manipulación terapéutica produce una respuesta muy superior a la que se esperaría de usarse en caso de receptor de estrógeno negativo. De la misma manera, la positividad de ambos receptores hormonales estrógeno y progesterona, produce aun mejor respuesta que cualquiera de los dos por sí solos. En el cuadro 8 se aprecia una diferencia sustancial en la tasa de repuesta luego de hormonoterapia cuando hay RE+ (receptor estrogénico positivo) siendo el 53 % contra 6 % en caso de RE- (receptor estrogénico negativo), y el cuadro 9 se aprecia cómo cuando ambos receptores hormonales son positivos RE(+) Rp(+) la tasa de respuesta con hormono-terapia llega a 78 % versus 34 % en caso RE(+) solo o 45 % en caso Rp(+) solo manteniéndose una tasa de respuesta baja solo de 10 % en caso de negatividad de ambos receptores, obsérvense los cuadros 8 y 9 para visualizar de manera más clara lo explicado en este párrafo.

Cuadro 8

Relación entre el estado del receptor estrogénico y la respuesta objetiva a terapia endocrina en cáncer de mama	
Receptor Estrógeno Positivo	Receptor Estrógeno Negativo
977 Pacientes 522 Respuestas	567 Pacientes 36 Respuestas
53%	6%

Modified from Wittliff JL. Steroid-Hormone receptors in breast cancer. Cancer 1984;53: 630-643

Cuadro 9

Relación entre el estado del receptor de estrógeno y progesterona y la respuesta objetiva a terapia endocrina en cáncer de mama

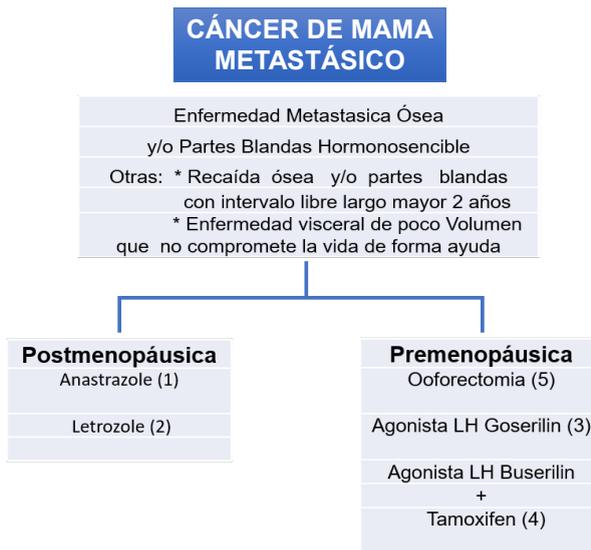
RE + Rp +	RE + Rp -	RE - Rp -	RE - Rp +
174 ptes 135 Respuestas	164 ptes 55 Respuestas	165 ptes 16 Respuestas	11 ptes 5 Respuestas
78%	34%	10%	45%

Modified from Wittliff JL. Steroid-Hormone receptors in breast cancer. Cancer 1984;53 630-643

En referencia a la diferencia de respuestas observadas cuando entre el receptor de estrógeno y progesterona, aisladamente uno de los dos solamente expresa su positividad se sabe que:

- Horwitz postuló que la síntesis del receptor de progesterona depende de un sistema homocelular intacto y predice excelente hormono-respuesta en presencia de RE+ 45.
- La presencia de RE+ y RP- son indicativos de que estos tumores expresan mayores niveles de Her 1 y Her 2 y son más agresivos que cuando expresan los dos receptores hormonales (14), se postulan que son relativamente resistentes a Tamoxifen con tendencia a ser mas agresivos y con mayor tasa de duplicación celular.
- La ausencia de expresión de RP en presencia RE+ parece ser un marcador del factor de señalización de crecimiento epidérmico intracitoplasmático aberrante (15), que conservan la capacidad de respuesta al inhibidor de Aromatasa y no al Tamoxifen (16).
- El estado actual de tratamiento con hormono-terapia en cáncer de mama metastático y receptores hormonales positivos puede visualizarse en la figura 2 con su documentación referencial específica.

Figura 2



El capítulo del tratamiento del cáncer de mama estaría incompleto si no se hace mención a segundas líneas de tratamiento que se conocen para algunas situaciones específicas:

1. Progresión de enfermedad metastasica ósea y/o de partes blandas en tumores hormonosensibles a Tamoxifen:

A pesar de la utilidad harto demostrada inicialmente del Tamoxifen en metástasis óseas y/o de partes blandas en tumores hormonosensibles, aproximadamente 60 %-70 % de los mismos comienzan a hacerse refractarios a esta droga entre 2 y 5 años después de su uso, el mecanismo por el cual se realiza esta resistencia es controversial y evidencia la habilidad de las células tumorales para cambiar el reconocimiento de esta molécula (Tamoxifen) como antagonista del receptor y transformarse en agonista del mismo en el momento en que emerge la resistencia (17) (18).

¿Qué usar en sustitución de Tamoxifen en las pacientes con tumores hormonosensibles hasta ese momento, con progresión de enfermedad ósea y/o de partes blandas?

Existen dos opciones francamente aprobadas por FDA-ASCO:

1. Fulvestrant = (faslodex, lab Astra-Zeneca); (19) (20), esta molécula es un desregulador del receptor de estrógeno con efecto y actividad pura anti-estrogénica y sin efecto agonista sobre el receptor (efecto puro antagonista). La molécula tiene afinidad por el receptor similar al estradiol y produce una pérdida del receptor irreversible de manera tal que si medimos los receptores de estrógeno y progesterona antes y después de cierto tiempo de uso del Fulvestrant encontraremos una marcada disminución en la concentración de estos receptores. En cuanto a la eficacia del Fulvestrant sabemos que es tan activo como el Anastrozole en pacientes tamoxifeno resistentes. Se ha visto también activo luego de fracasos de los inhibidores de aromatasa.
2. Inhibidores de aromatasa de tercera generación en pacientes con tumores tamoxifeno resistentes en progresión (21) (22). Sabemos de la síntesis de estradiol a partir de andrógenos suprarrenales en tejidos extra-ováricos, ejemplo músculo, grasa y en la propia mama. Este mecanismo se realiza mediado por una enzima aromatasa que convierte la androtenediona en estrona y luego a estradiol en estos tejidos periféricos. El primer inhibidor de aromatasa conseguido fue el aminoglutetimide en desuso y con notables efectos secundarios. Disponemos de inhibidores selectivos de aromatasa que no bloquean la esteroidogénesis (no actúan produciendo insuficiencia suprenal) y son de dos tipos:

- Inhibidores triazoleicos no esteroideo como Anastrozole Letrozole, Vorazole (inhibidores reversibles) e
- inhibidores esteroideos como el Exemestane y Formestame (inhibidores irreversibles de la aromatasas).

Estos fármacos solo han demostrado su utilidad en postmenopáusicas y dado su bajo perfil de toxicidad se han convertido en la primera opción terapéutica en adyuvancia y en cáncer metastásico de mama hormonosensible con actividad ósea y/o de partes blandas.

2. Progresión de enfermedad metastásica en pacientes Her 2 Neu Positivo según ASCO bajo Trastuzumab-Quimioterapia (23) (24):

Se describió con anterioridad el uso de monodrogas-trastuzumab como elección en estos pacientes con enfermedad metastásica visceral que cumplen con el criterio de positividad del Her 2 Neu citado.

Esto se ha visto tanto en regímenes de dosis estándar cada tres semanas como en protocolos de dosis bajas semanales lográndose en ambos casos se logran tasas de respuestas globales entre 60 y 80 %.

El primer paso es objetivar, documentar la progresión de enfermedad luego de lo cual puede y debe probarse el cambio del citostático manteniendo el trastuzumab y probar la respuesta en el tiempo adecuado, luego de ello se utilizara como línea subsiguiente de tratamiento el Lapatinib-Capecitabine. El Lapatinib es una molécula inhibidora de la tirosina kinasa situada en el dominio intra-citoplasmático de los receptores del EGF Her 1 y Her 2. Se entiende que al inhibirse la activación de esta enzima del dominio intracelular —adosado a la capa interna de la membrana celular en espacio intracitoplasmático—, se impide la cadena de mediadores que conducen los cambios en el núcleo dirigidos a incrementar proliferación celular, supervivencia celular, angiogénesis y metástasis.

La FDA aprueba su uso en conjunto con Capecitabine a dosis de 1.250 mg vía oral diarios por cinco días en ciclos de 28. Esta molécula se esta probando actualmente con otros citostáticos.

El advenimiento del trastuzumab en conjunto con la quimioterapia conocidas trae como consecuencia periodos libres de progresión de enfermedad mayores a los conocidos en medicina para el cáncer de mama metastásico y esto determina un incremento en la frecuencia de metástasis cerebrales dado que ni la quimioterapia ni el trastuzumab protegen el SNC del des-

prendimiento secundario de células tumorales de los depósitos inicialmente conocidos o permiten al no atravesar la barrera hematoencefálica que se desarrollen en esta zona metástasis que al principio eran subclínicas. El Lapatinib tiene una alta liposolubilidad lo que le permite accionar en estos casos.

3. Progresión de enfermedad visceral en pacientes con Her 2 Neu Negativos

Sin lugar a dudas, la primera opción de estas pacientes son los taxanos, algunos han considerado que la progresión frente a estas drogas se debían de manejar con compuestos a base de Cisplatino o Carboplatino acompañados de Gencitabina o Vinorelbine.

La FDA ha aprobado recientemente para segunda línea dos fármacos interesantes:

- Nab-Paclitaxel (25); que es una mínima partícula de albúmina unida al Paclitaxel sin cremophor o polisorbato 80 utilizados como solventes del Paclitaxel común. En estudios Fase III se ha demostrado como el Nab-Paclitaxel tiene tasas de respuesta y sobrevida sin progresión superiores al Paclitaxel común Se utilizan 260 mg/m² cada 3 semanas.
- Ixabepilone (Ixempra); molécula perteneciente al grupo de los Epothilones, que generan una estabilización en la polimerización de la tubulina superior a la de los taxanos. El Ixabepilone ha demostrado una baja susceptibilidad a mecanismos de resistencia tumoral mediados por Glicoproteína p y la proteína de resistencia a multidroga conocidas con las siglas P-gp y 1(MRP1).

La FDA aprobó el protocolo Ixabepilone-Capecitabine como régimen de segunda línea.

Papel de los tratamientos locales usuales en cáncer metastásico de mama

Papel de la radioterapia:

La radioterapia es participe en el tratamiento del cáncer de mama metastático prácticamente desde su nacimiento mismo como especialidad médica, su capacidad de atenuar el dolor y disminuir la probabilidad de fracturas hoy aunadas al uso de bifosfanato es harto conocido.

Existen dos situaciones importantes en el que la radioterapia cumple con los tres objetivos fundamentales expresados al inicio de este capítulo, relativos al criterio de paliación: prolongar la sobrevida libre de progresión con baja toxicidad relativa y buena calidad de vida medida por test reconocidos.

a) Metástasis cerebrales y radioterapia:

En este aspecto, los estudios de Patchell son concluyentes para el caso de metástasis cerebrales únicas.

- Patchell I (1990).
Estudio prospectivo, aleatorio en pacientes con lesiones en SNC únicas, comparó:
Remoción quirúrgica + Radioterapia a todo encéfalo y biopsia con aguja + Radioterapia a todo encéfalo; resultados mejores en el grupo con cirugía seguida de Radioterapia encefálica tanto en sobrevida libre de progresión, como sobrevida media con 10 % de pacientes fallecidos sin evidencia de patología metastásica cerebral (26).
- Patchell II (1998).
También estudio aleatorizado, prospectivo en lesiones metastásicas únicas. Todas las pacientes tratadas con cirugía y luego aleatorizados a radioterapia encefálica u observación. Evidenció que la radioterapia post-operatoria reduce las tasas de recidivas en el sitio original de la metástasis cerebral y en otros sitios del SNC, teniendo menor probabilidad de muerte por causa neurológica (27).

Otros autores abogan por el uso de combinaciones a base de radioterapia externa al SNC con adicional radiocirugía en pacientes con 1 a 3 metástasis que parece incrementar la sobrevida media en el subgrupo de pacientes con solo una metástasis luego de radioterapia externa.

Por último, debemos recordar que son mejores los regímenes de varias fracciones de radioterapia por sobre los de altas dosis con 1 o 2 fracciones y la terapia de combinación de radioterapia externa con temozolamida continúa siendo el abordaje terapéutico adecuado en estos casos.

b) Radioterapia externa en compresión medular.

El dolor de difícil control incluso a opiáceos debe ser suficiente para considerar mandatorio un estudio de RMN con o sin gadolinium, este síntoma precede en días incluso semanas la aparición de signos neurológicos que una

vez establecidos por mas de 24 – 48 horas por lo general resultan irreversibles afectando la calidad de vida de la paciente con diagnostico de Compresión Medular. Expresado de otra forma; se debe “presumir” la presencia de una Compresión Medular antes de establecerse la misma para lo cual debe tenerse en cuenta dicho diagnostico y utilizar la RMN hasta en exceso.

El tratamiento de esta afectación metastásica de la columna vertebral con compromiso neurológico parece ser favorable al uso de cirugía con buena estabilización de la columna seguida de radioterapia externa en dosis y técnicas estándar (28). La laminectomía sola no parece tener la efectividad de la cirugía con estabilización apropiada de la columna y, de ser posible, resección al máximo del tumor causante del compromiso neurológico seguido de radioterapia externa; por el contrario, la laminectomía sola no es mejor que la radioterapia sola aun cuando vaya seguida de esta última por lo que no tendría objeto realizar esta intervención (29).

El papel de la cirugía en el tratamiento de la enfermedad metastásica de la mama se ha considerado históricamente como la llamada cirugía de “Toilette”, en la cual se resecaba la mama ulcerada cuyas secreciones eran focos de infecciones locoregionales sobre agregadas en pacientes que recibían citostáticos. Hoy existen evidencias todavía motivo de controversia en las pacientes oligometastásicas que logran remisiones completas de larga duración que pudieran beneficiarse de cirugía del primario.

Referencias

1. Beatson GT. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. *Lancer* 1896; 2: 104-107, 162-165.
2. Perry C.M: *The chemotherapy source book* fourth edition. Lippincott Willians and Wilkins. 2008. Pag 365.
3. Cooper R. Combination chemotherapy in hormone resistant breast cancer (Abstract). *Proc Am Assoc Cancer Res* 1969;10:15
4. Davis HL Jr. Ramirez G, Ellerby RA, et al. Five-drug therapy in advanced breast cancer: factors influencing toxicity and response. *Cancer* 1974; 34: 239-245.
5. Wittliff JL. Specific receptors of the steroid hormones in breast cancer. *Semin Oncol* 1974;1: 109-118.

6. Kardinal CG. Chemotherapy. In: Donegan WL, Spratt JS, eds. *Cancer of the breast*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1979;405-477.
7. Abrahan J, Gulley J, Allegra C et al: *The hand book of clinical oncology* third edition Wolters Kluwer / Lippincot Willians and W. 2010. Pag 170 Fig 12,5.
8. Seidman AD. Sequential single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: therapeutic nihilism or realism? *J Clin Oncol* 2003; 21: 577-579.
9. Baselga J, Norton L, Albanell J, et al. Recombinant humanized anti-Her 2 antibody (Herceptin) enhances the antitumor activity of paclitaxel and doxorubicin against Her2/neu overexpressing human breast cancer xenografts. *Cancer Res* 1998; 58: 2825-2831.
10. Pegram MD, Konecny GE, O'Callaghan C, et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 739-748.
11. Slamon DJ, Leyland Jone B et al: Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against Her 2 Neu for metastatic breast cancer overexpresses Her 2 Neu. *N Eng J Med* 2001;344(11): 783-792.
12. Abrahan J, Gulley J, Allegra C et al: *The hand book of clinical oncology* third edition Wolters Kluwer / Lippincot Willians and W. 2010. Pag 169.
13. Boyiadzis M; Lebowitz P et al: *Hemato-Oncology Therapy*. Mc. Grawhill 2007 pags 48-68.
14. Cui X, Schiff R, Arpino G, et al. Biology of progesterone receptor loss in breast cancer and its implications for endocrine therapy. *J Clin Oncol* 2005;23: 7721-7735.
15. Wilson CA, Slamon DJ. Evolving understanding of growth regulation in human breast cancer: interactions of the steroid and peptid growth regulatory pathways. *J Natl Cancer Inst* 2005;97: 1238-1239.
16. Punglia RS, Kuntz KM, Winer EP, et al. The impact of tumor progesterone receptors status on optimal adjuvant endocrine therapy for postmenopausal patients with early-stage breast cancer. A decision analysis. *Cancer* 2006; 106: 2576-2582.
17. Norris JD, Paige LA, Christensen DJ, et al. Peptide antagonists of the human estrogen receptor. *Science* 1999;285: 744-746.

18. van der Flier S, Brinkman A, Look MP, et al. Bcarl/p130Cas protein and primary breast cancer: prognosis and response to tamoxifen treatment. *J Natl Cancer Inst* 2000;92: 120-127.
19. Piccart M, Parker LM, Pritchard KI. Oestrogen receptor downregulation: an opportunity for extending the window of endocrine therapy in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2003;14: 1017-1025.
20. Howell A, Pippin J, Elledge RM, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2005; 104: 236-239.
21. Miller WR, Hawkins RA, Forrest APM. Significance of aromatase activity in human breast cancer. *Cancer Res* 1982;42 (Supplj: 3365s-3368s)
22. Buzdar AU, Plourde PV, Hortobagyi GN. Aromatase inhibitors en metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23 (Suppl 9): 28-32.
23. Abrahan J, Gulley J, Allegra C et al: The hand book of clinical oncology third edition Wolters Kluwer / Lippincot Willians and W. 2010. Pag 170, párrafo: NAB-Paclitaxel Ixabepilone (Ixempra)
24. Geyer CE, Forter J, et al: Lapatinib plus capacitabine for Her 2 Neu positive advanced breast cancer, *N Eng Jou Med* 355:2733-2743, 2006.
25. Gradishar WJ, Tijulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7794-7803.
26. Patchell RA, et al: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Eng Jour Med* 1990;322: 494-500.
27. Patchell RA, Tibbs PA, et al: Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet* 2005;366: 643-648.
28. Hansen E, Roach M; Handbook of evidence. Based radiation oncology springer science 2007.
29. Nabholz JM, Buzdar A: Anastrozole is superior to tamoxifen as fist-line therapy for advanced breast cancer post-menopausal women. Results of North American multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3748-3757.

